

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**  
**FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

**KATEDRA ANORGANICKÉ A ORGANICKÉ CHEMIE**



**DISERTAČNÍ PRÁCE**

**Syntéza a cytostatická aktivita 3,5-disubstituovaných pentenolidů  
analogických gelastatinu**

**Hradec Králové, 2008**

**Mgr. Jan Pavlík**

Za odborné vedení a všestrannou pomoc během postgraduálního studia a při vypracování této práce děkuji svému školiteli prof. RNDr. Milanu Pourovi, PhD. Za spolupráci při syntézách děkuji Mgr. Elišce Matoušové, Mgr. Ivanu Šnajdrovi a za příjemné pracovní prostředí svým spolupracovníkům doc. PharmDr. Jiřímu Kunešovi, CSc., PharmDr. Marcelu Špulákovi, PhD., Mgr. Lucii Tichotové, Mgr. Petru Šenelovi a Petru Jančárkovi. Poděkování dále patří RNDr. Ivanu Votrubovi, DrSc. za stanovení cytotoxické aktivity, PharmDr. Viktoru Voříškovi za měření hmotnostních spekter a paní Ivě Vencovské za měření IR spekter.

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracoval samostatně. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpal, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány.

## ABSTRAKT:

V rámci této disertační práce byla připravena rozsáhlá série 5-(acyloxymethyl)-3-aryl-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-onů a zkoumána jejich cytostatická aktivita. Klíčovými kroky přípravy látek byla alkylace esterů substituovaných fenylacetových kyselin 2-jodmethyl-5,5-dimethyl-1,3-dioxanem a následná cyklizace za vzniku nasyceného laktonu, do kterého byla v další fázi zavedena dvojná vazba. Některé z cílových látek se vyznačují zajímavou cytostatickou aktivitou ( $IC_{50} < 10 \mu\text{mol/L}$ ) vůči sérii standardních buněčných linií zahrnujících leukemické buňky i linie odvozené od pevných nádorů. Pozoruhodná je zejména aktivita vůči linii buněk kolorektálního karcinomu HT29, která je rezistentní vůči kombinaci běžně používaných cytostatik. V další části je popsán vývoj syntézy 5-alkylidenových analogů těchto látek, která jsou rovněž analogická biologicky aktivním přírodním látkám, jako jsou např. gelastatiny a CR377. Vyvinutý postup využívá 2-jodallylových alkoholů jako výchozích látek, které jsou na cílové 3-substituované-5-alkylidenpentenolidy převedeny pomocí série Pd-katalyzovaných reakcí, tj. Sonogashirovy reakce s methyl-propiolátem, stereoselektivní hydrostannylace, cyklizace na 5-alkyliden-3-tributylstannyl-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-ony a Stilleho reakci těchto látek s alkenyl-, aryl- a heteroaryljodidy. Cílové látky se vyznačovaly selektivní cytostatickou aktivitou ( $IC_{50} < 10 \mu\text{mol/L}$ ) vůči leukemické linii CCRF-CEM a nádoru děložního čípku HeLa S3.

Within the framework of this thesis, a large series of 5-(acyloxymethyl)-3-aryl-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-ones was prepared and their cytostatic activity investigated. The key steps in the preparation of the compounds were alkylation of esters of substituted phenylacetic acids with 2-iodomethyl-5,5-dimethyl-1,3-dioxane, followed by cyclization to furnish a saturated lactone into which a double bond was introduced in the next step. Some of the target compounds displayed interesting cytostatic activity ( $IC_{50} < 10 \mu\text{mol/L}$ ) against a panel of standard cell lines including both leukemic cells and those derived from solid tumours. The activity against colorectal carcinoma HT29 cell line, which is otherwise resistant against the standard combination of cytostatic agents used in the treatment of these tumours is especially remarkable. In the next part, the development of the synthesis of the 5-alkylidene analogues of these compounds, which are also analogous to bioactive natural products, such as the gelastatins and CR377, is described. Successful strategy is based on the use of 2-iodo allylic alcohols as the starting materials, which are converted into the target 3-substituted-5-alkylidene pentenolides via an array of Pd-catalyzed reactions, including Sonogashira coupling with methyl propiolate, stereoselective hydrostannation, cyclization into 5-alkylidene-2-tributylstannyl-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-ones and the Stille coupling of these compounds with various alkenyl-, aryl- and heteroaryl iodides. The target compounds exhibited selective cytostatic activity ( $IC_{50} < 10 \mu\text{mol/L}$ ) against leukemic cells CCRF-CEM and human cervix carcinoma HeLa S3 cells.

## OBSAH:

|   |           |
|---|-----------|
| Seznam použitých zkratek  | 6         |
| <b>1. ÚVOD</b>  | <b>8</b>  |
| <b>1.1 Výskyt a biologická aktivita pentenolidů</b>   | <b>8</b>  |
| <b>1.2 Možnosti syntézy pentenolidů</b>   | <b>16</b> |
| 1.2.1 Příprava $\alpha,\beta$ -nenasycených $\delta$ -laktonů z hydroxykyselin                      | 16        |
| 1.2.2 Příprava $\alpha,\beta$ -nenasycených $\delta$ -laktonů aldolovou reakcí                      | 21        |
| 1.2.3 Příprava $\alpha,\beta$ -nenasycených $\delta$ -laktonů hetero Diels-Alderovou reakcí         | 24        |
| 1.2.4 Příprava $\alpha,\beta$ -nenasycených $\delta$ -laktonů metathesí dienů                       | 25        |
| 1.2.5 Příprava $\alpha,\beta$ -nenasycených $\delta$ -laktonů karbonylativní laktonizací            | 28        |
| 1.2.6 Příprava $\alpha,\beta$ -nenasycených $\delta$ -laktonů z cukrů                               | 31        |
| 1.2.7 Příprava $\alpha,\beta$ -nenasycených $\delta$ -laktonů rozšířením kruhu                      | 31        |
| <b>2 CÍL PRÁCE</b>  | <b>35</b> |
| <b>3 VÝSLEDKY S DISKUSÍ</b>   | <b>36</b> |
| <b>3.1 Syntéza 5-acyloxymethyl-3-(subst.fenyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-onů</b>                       | <b>36</b> |
| 3.1.1 Syntéza 3,5-disubstituovaných pyranonů  | 36        |
| <b>3.2 Syntéza gelastatinu založená na Pd-katalyzované karbonylaci</b>                              | <b>40</b> |
| 3.2.1 Návrh syntézy založený na Pd-katalyzované karbonylaci   | 40        |
| 3.2.2 Příprava ( <i>E</i> ) a ( <i>Z</i> )-2-iodobut-2-en-1,4-diolů (syntony typu E)                | 41        |
| 3.2.3 Příprava enynů typu D   | 45        |
| 3.2.4 Odstraňování chránících skupin  | 47        |
| 3.2.5 Hydroaluminace  | 49        |
| 3.2.6 Sonogashirův coupling methyl pent-4-ynoátu a příprava dibromderivátu                          | 51        |
| 3.2.7 Možnost využití adice tributylcínhydridu  | 54        |
| 3.2.8 Příprava esteru ( <i>Z</i> )-2-brom-5-methoxy-5-oxopent-1-enylboronové kyseliny               | 55        |
| <b>3.3 Syntéza gelastatinu založená na (<i>Z</i>)-dimethyl-2-(jodmetylen)pentandioátu</b>           | <b>57</b> |
| 3.3.1 Příprava ( <i>Z</i> )-dimethyl 2-(hydroxymetylen)pentandioátu                                 | 57        |
| <b>3.4 Pokus o syntézu gelastatinu, založený na couplingu do <math>\alpha</math>-polohy laktonu</b> | <b>58</b> |

|            |   |            |
|------------|---|------------|
| 3.4.1      | Příprava ( <i>E</i> )-methyl-2,3-dijodakrylátu (synton typu O)  | 59         |
| 3.4.2      | Pokus o přípravu ( <i>2E,4E</i> )-methyl-6-hydroxy-4-(hydroxymethyl)-2-jodhexa-2,4-dienoátu             | 60         |
| 3.4.3      | Příprava methyl-6-hydroxy-4-(hydroxymethyl)hex-4-en-2-ynoátu  | 61         |
| 3.4.4      | Příprava ( <i>Z</i> )-5,6-dihydro-3-jod-5-[(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-yloxy)ethyliden]-pyran-2-onu | 65         |
| 3.4.5      | Funkcionalizace polohy $\alpha$ a cyklizace na lakton   | 68         |
| <b>3.5</b> | <b>Hodnocení biologické aktivity</b>  | <b>75</b>  |
| <b>4</b>   | <b>ZÁVĚR</b>  | <b>77</b>  |
| <b>5</b>   | <b>EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST</b>  | <b>78</b>  |
| <b>5.1</b> | <b>Použité experimentální postupy</b>   | <b>78</b>  |
| <b>5.2</b> | <b>Použité experimentální postupy při biologickém hodnocení</b>   | <b>78</b>  |
| 5.2.1      | Hodnocení cytostatické aktivity   | 78         |
| <b>5.3</b> | <b>Syntéza</b>  | <b>79</b>  |
| 5.3.1      | Syntéza 5-acyloxymethyl-3-(subst.fenyl)-5,6-dihydro-2 <i>H</i> -pyran-2-onů                             | 79         |
| 5.3.1.1    | Příprava alkylačního činidla (2,2-dimethyl-5-jodmethyl-1,3-dioxan) <sup>99,100</sup>                    | 79         |
| 5.3.1.2    | Methylester 3-(2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-yl)-2-(subst.fenyl)propionové kyseliny (47) <sup>53</sup>      | 81         |
| 5.3.1.3    | 3-(subst.-fenyl)-5-hydroxymethyltetrahydropyran-2-on (49) <sup>53</sup>                                 | 82         |
| 5.3.1.4    | Ochránění hydroxylové skupiny (50) <sup>53</sup>  | 82         |
| 5.3.1.5    | 3-(subst.fenyl)-5-hydroxymethyl-5,6-dihydro-2 <i>H</i> -pyran-2-on (51 - 55) <sup>53</sup>              | 83         |
| 5.3.1.6    | 5-acetyloxymethyl-3-(subst.fenyl)-5,6-dihydro-2 <i>H</i> -pyran-2-on (56 - 65)                          | 85         |
| 5.3.2      | Příprava syntonů typu E   | 89         |
| 5.3.3      | Příprava enynů typu D   | 99         |
| 5.3.4      | Odstraňování chránících skupin  | 103        |
| 5.3.5      | Hydroaluminace  | 106        |
| 5.3.6      | Sonogashirův coupling, příprava dibromderivátu a adice tributylcínhydridu                               | 108        |
| 5.3.7      | Příprava syntonu pro coupling do $\alpha$ -polohy   | 112        |
| <b>6</b>   | <b>LITERATURA</b>   | <b>130</b> |

## SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK:

|                  |  |
|------------------|--|
| Ac               | acetyl                                       |
| binap            | 2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl       |
| binol            | 1,1'-bi-2-naftol                             |
| Cy               | cyklohexyl                                   |
| Cp               | cyklopentadienyl                             |
| dba              | dibenzylidenaceton                           |
| DBU              | 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en            |
| DHP              | 3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyran                |
| DIBAL            | diisobutylaluminiumhydrid                    |
| DIPEA            | <i>N,N</i> -diisopropylethylamin             |
| DIPT             | <i>N,N</i> -diisopropyltryptamin             |
| DMAP             | dimethylaminopyridin                         |
| DMF              | dimethylformamid                             |
| DMSO             | dimethylsulfoxid                             |
| dppf             | 1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen             |
| IC <sub>50</sub> | inhibiční koncentrace                        |
| IBX              | 2-jodoxybenzoová kyselina                    |
| IR               | infračervená spektroskopie                   |
| KHMDS            | hexamethyldisilazan draselný                 |
| LDA              | diisopropylamid lithný                       |
| LHMDS            | hexamethyldisilazan lithný                   |
| LRMS             | hmotnostní spektrometrie s nízkým rozlišením |
| <i>m</i> CPBA    | <i>m</i> -chlorperoxybenzoová kyselina       |
| MeCN             | acetonitril                                  |
| MOM              | methoxymethyl                                |
| MS               | hmotnostní spektrometrie                     |
| MSCl             | methansulfonylchlorid                        |
| NBS              | <i>N</i> -bromsukcinimid                     |
| NMP              | <i>N</i> -methyl-2-pyrrolidon                |
| NMR              | nukleární magnetická rezonance               |
| <i>p</i> -TSOH   | <i>p</i> -toluensulfonová kyselina           |
| PDC              | pyridinium dichromát                         |

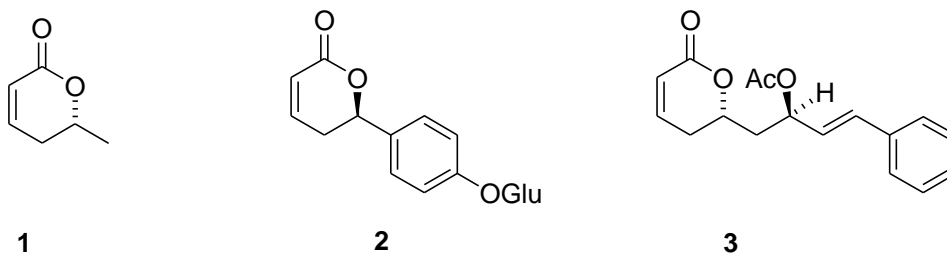
|        |  |
|--------|--|
| PEPPSI | [1,3-bis(2,6-diisopropylfenyl)imidazol-2-yliden](3-chloropyridyl)chlorid<br>palladnatý |
| Ph     | fenyl  |
| PhSeBr | fenylselenenylbromid   |
| PMB    | <i>p</i> -methoxybenzyl  |
| PPTS   | pyridinium- <i>p</i> -toluensulfonát   |
| Py     | pyridin  |
| TBAF   | tetrabutylamoniumfluorid   |
| TBHP   | <i>tert</i> -butylhydroperoxid   |
| TBPS   | <i>tert</i> -butyldifenylsilyl   |
| TBS    | <i>tert</i> -butyldimethylsilyl  |
| TBSCl  | <i>tert</i> -butyldimethylsilylchlorid   |
| TES    | triethylsilyl  |
| TFA    | trifluoroctová kyselina  |
| TFP    | tris(2-furyl)fosfin  |
| THF    | tetrahydrofuran  |
| THP    | tetrahydropyranyl  |
| TIPS   | triisopropylsilyl  |
| TMS    | trimethylsilyl   |
| TMSCl  | trimethylsilylchlorid  |

# 1. ÚVOD

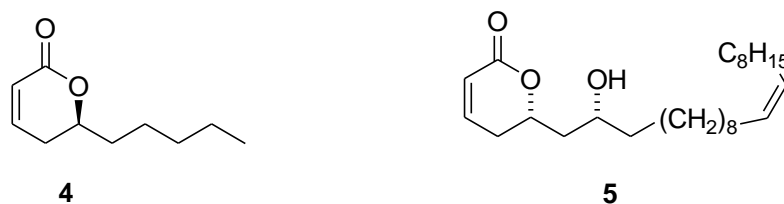
## 1.1 Výskyt a biologická aktivita pentenolidů

V přírodě se vyskytující pentenolidy, t.j. 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-ony, vykazují velmi zajímavé biologické vlastnosti, mezi něž patří např. fytotoxicita, cytostatická aktivita proti nádorovým buňkám, antifungální a antimikrobiální aktivita. Tyto látky jsou široce rozšířeny v rostlinách (čeledi Lamiaceae, Piperaceae, Laureaceae a Annonaceae) a rovněž jsou produkovány bakteriemi a houbami<sup>1,2,3</sup>.

Ve vztahu ke struktuře těchto látek a jejich aktivitě jsou nejzajímavější 6-substituované 5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-ony. Nejjednodušším zástupcem je **kyselina parisorbová (1)**<sup>4</sup>, což je těkavá látka, izolovaná z plodů jeřábu *Sorbus aucuparia* (Rosaceae), která inhibuje klíčení a růst rostlin, podobně jako **psilotin (2)**<sup>5</sup>, izolovaný z *Psilotium nudum* (Psilotaceae) a **kryptokaryalakton (3)**<sup>6</sup>, sekundární metabolit rodu *Cryptocarya*.

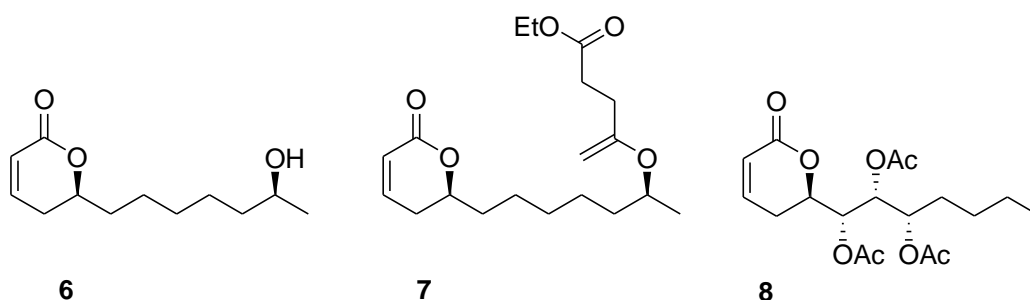


Další strukturně jednoduchou látkou je **massoilakton (4)**<sup>7</sup>, který se vyskytuje jak v rostlinné, tak živočišné říši. Massoilakton byl nalezen v kůře stromu *Cryptocarya massoia*, v květech rodu *Jasminum*, i v kusadlech mravenců rodu *Componotus* pocházejícího ze západní Austrálie, kteří ho používají k obraně. Podobnou látkou je pentenolid **5**<sup>8</sup> s dlouhým alkylovým řetězcem v poloze 6, který je hlavní složkou exkretu z Dufouroy žlázy u mravenců druhu *Tetramonium acleatum*.

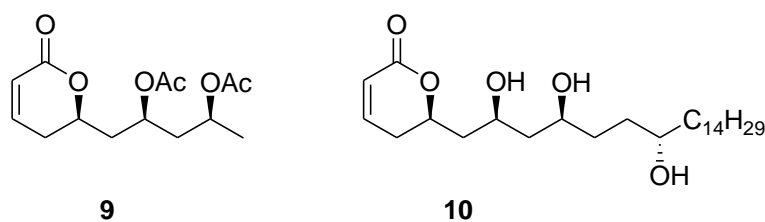




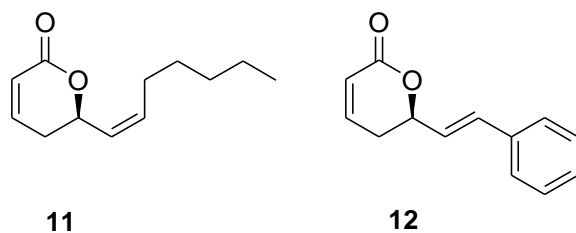
Látky s podobnou strukturou, **gamaholidy A (6)** a **B (7)**<sup>9</sup>, izolované z trávy *Phleum pratense*, infikované fytopatogenní houbou *Epichloetypinia*, se vyznačují antimykotickými vlastnostmi. Podobný gamaholidům je **boronolid (8)**<sup>10</sup>, který se získává z kůry a listu afrických stromu *Tetradenia fruticosa* a *Tetradenia barbera*. Extrakt z kůry užívali Zuluové jako emetikum a odvar z listů jako účinné antimalarikum.



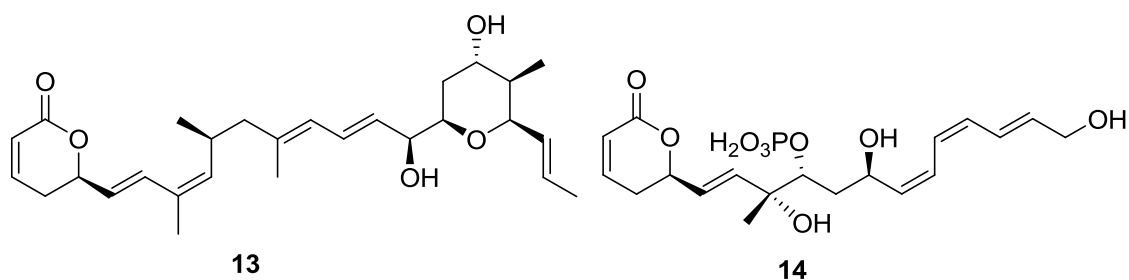
Z listů a kůry jihoafrického stromu *Cryptocaria latifolia*, která se užívala k léčbě bolestí hlavy, ranních nevolností, ale i zhoubných nádorů, plicních chorob a různých bakteriálních a houbových infekcí, byl izolován **kryptokarya diacetát (9)**<sup>11</sup> s antifungální aktivitou. Podobnou aktivitu vykazoval i **passifloricin A (10)**<sup>12</sup> izolovaný z pryskyřice z *Passiflora foetida* rostoucí v tropické Americe. Látka **10** má navíc ještě aktivitu antiprotozoální.



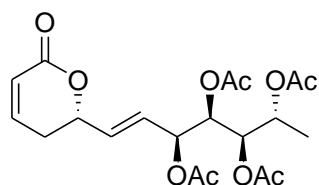
Antiprotozoální účinek, specificky leishmanocidní má **argentilakton (11)**<sup>13</sup>, který byl poprvé izolován v roce 1977 z rhizomů *Aristolochie argenteis*, dále látku obsahují listy *Choria crispiflora* a v současné podobě se dokonce jako přírodní léčivo s potvrzeným účinkem využívá k léčbě leishmaniózy<sup>14</sup>. Dále byla zjištěna cytostatická aktivita proti buňkám myší leukemie P-388<sup>15</sup>. Podobnou látkou je **goniothalamín (12)** z kůry *Cryptocarya caloneura*, který vykazuje antifungální, imunosupresivní a protizánětlivé efekty.<sup>16,17</sup>



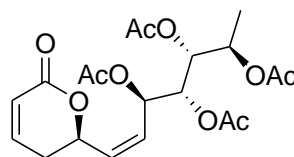
Z kultury myxobakterie *Sorangium cellulosum* byl v roce 1994 izolován **ratjadon**<sup>18</sup> (**13**), který vykazoval jak aktivitu in vitro proti houbám třídy Oomycetes<sup>19</sup>, tak cytostatickou aktivitu proti některým nádorovým liniím (L929 - IC<sub>50</sub> = 0.05 ng/ml; HeLa, KB 3.1 - IC<sub>50</sub> = 0.04 ng/ml). Sekundární metabolit bakterie *Streptomyces pulveraceus* izolovaný v roce 1983 a nazvaný **fostriccin** (**14**)<sup>20</sup>, u něhož byla kompletní struktura potvrzena teprve v roce 1997, se vyznačuje antineoplastickou aktivitou in vivo proti lymfoidní leukemii (L1210 - IC<sub>50</sub> = 0.46 μM) a dále má protektivní účinek na kardiomyocyty při ischemických stavech<sup>21</sup>.



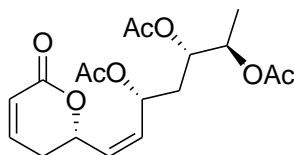
**Anamarin** (**15**)<sup>22</sup>, **spicigerolid** (**16**)<sup>23</sup>, **hyptolid** (**17**)<sup>24</sup> a **synrotolid** (**18**)<sup>25</sup> jsou strukturně velmi podobné látky izolované z listů a květů mexických rostlin rodu *Hyptis* čeledi *Lamiaceae*, vykazující široké množství účinků zahrnujících cytostatickou proti lidským nádorovým buňkám (**16** : KB - IC<sub>50</sub> = 1.5 μg/ml), antibakteriální a antifungální aktivitu<sup>26</sup>.



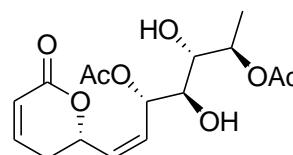
15



16

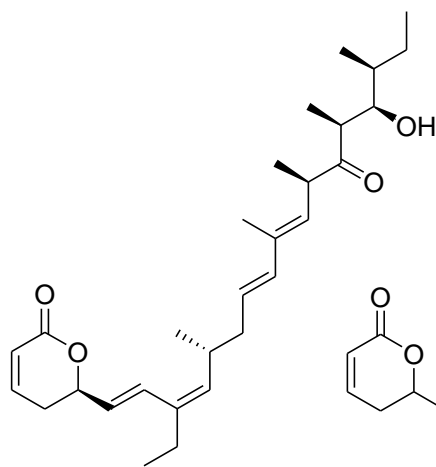


17

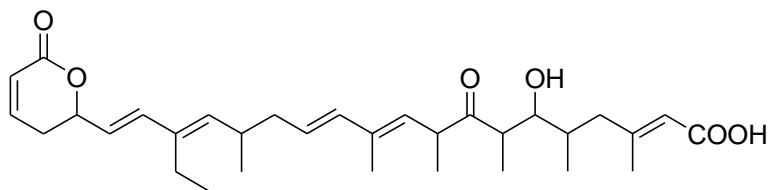


18

V roce 1997 byla Kobayashim izolována z mořské houby *Callispongia truncata* látka **kallystatin A (19)**<sup>27</sup>, která se vyznačovala vysokou cytostatickou aktivitou proti buňkám nádorových linií (L1210 -  $IC_{50} = 20$  pg/ml; KB -  $IC_{50} = 10$  pg/ml). Podobný postranní řetězec má i **anguinomycin B (20)**<sup>28</sup> izolovaný z hub třídy Streptomycetes, který vykazuje cytostatickou aktivitu in vitro i in vivo (P388 -  $IC_{50} = 0.1 - 0.2$  ng/ml).

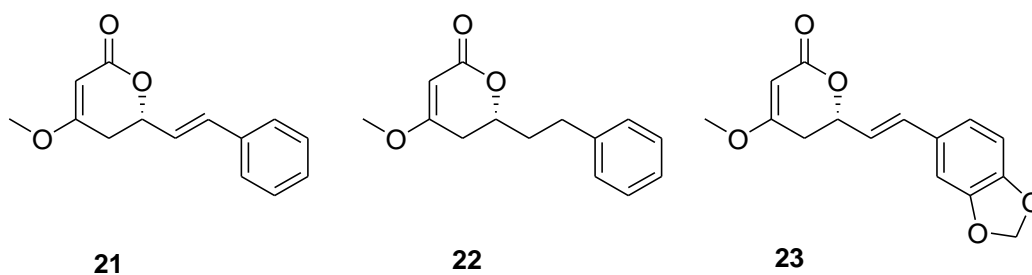


19

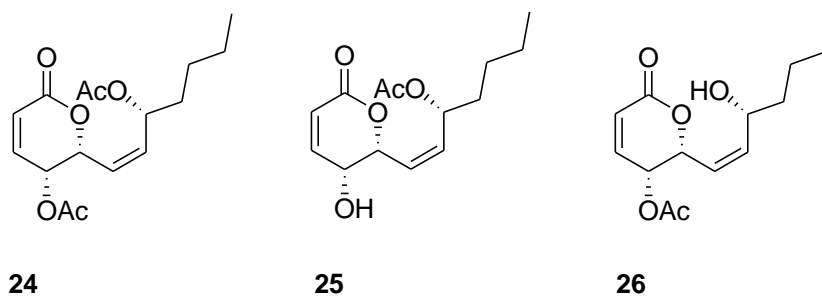


20

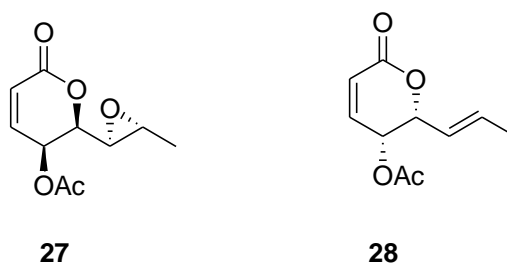
V rostlině *Piper methysticum*, jež se v jižním Pacifiku používá v lidové medicíně a tradičních rituálech se vyskytují látky **kawain (21)**, **methysticin (22)** a **dihydrokawain (23)**, které disponují mnohými farmakologickými efekty<sup>29</sup>. Jsou to účinky lokálně anestetické, protizánětlivé, antipyretické, antiedematózní, antimykotické, anxiolytické a antikonvulsivní<sup>29</sup>.



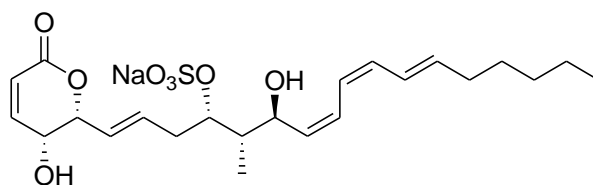
Obsahové látky izolované z *Hyptis pectinata* (*Lamiaceae*), **pektinolidy A (24), B (25), C (26)**<sup>30</sup>, liší se ve struktuře pouze množstvím acetylových skupin, se vyznačují antimikrobiálními účinky a silnou cytostatickou aktivitou proti mnoha druhům nádorových buněk ( **A** : P388 – IC<sub>50</sub> = 0.9 μg/ml; Mel2 - IC<sub>50</sub> = 0.7 μg/ml; LNCap – IC<sub>50</sub> = 0.7 μg/ml; **B** : P388 – IC<sub>50</sub> = 0.1 μg/ml; A431 – IC<sub>50</sub> = 0.6 μg/ml ; **C** : LNCap – IC<sub>50</sub> = 0.8 μg/ml).



**Asperlin (27)**, izolovaný z houby *Aspergillus nidulans*, vykazuje antibiotické a protinádorové účinky<sup>31</sup>, zatímco jemu podobná látka **fomalakton (28)** izolovaná z *Nigrospora sp.* a *Phoma minispora* má antibakteriální aktivitu<sup>31</sup>.

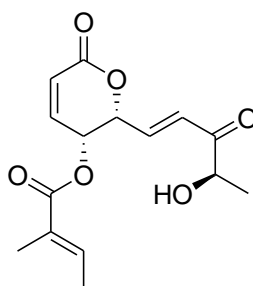


Z houby *Streptomyces roseiscleroticus* byl izolován **sultricin (29)**<sup>32</sup>, který má antimykotické (*Petriellidium boydii* IFO 8078 MIC = 0.8 μg/ml) a antineoplastické účinky (P388 - IC<sub>50</sub> = 3.8 μg/ml).



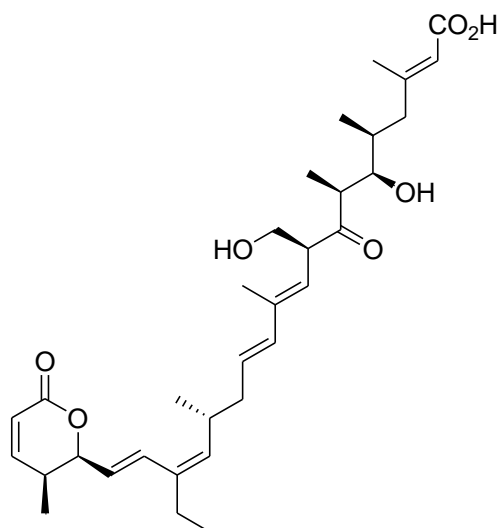
29

V roce 1997 byl z kůry Pacifického tisu izolován **fomopsolid C (30)**<sup>33</sup>, který účinkuje jako insekticid na brouka druhu *Scolytid*, jenž jinak velmi rychle ničí kultury holandského jilmu.

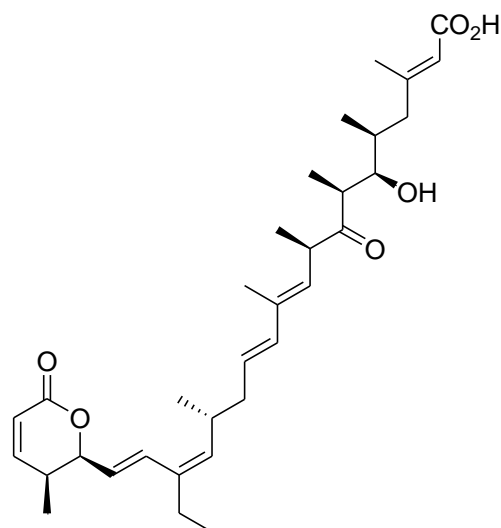


30

Protinádorová, antimikrobiální a cytostatická aktivita (HeLa -  $IC_{50} = 3.3 \text{ ng/ml}$ )<sup>34</sup>, patří rovněž k vlastnostem **kazusamycinu A (31)**<sup>35</sup>, izolovaného z kultury houby příslušející k druhu *Aktinomyces* č. 81-484. Pouze jednou hydroxylovou skupinou se liší **leptomycin B (32)**<sup>36</sup>, který se vyznačuje antifungální a protinádorovou aktivitou, ale především působí jako inhibitor jaderného exportu některých proteinů z jádra do cytoplasmy.

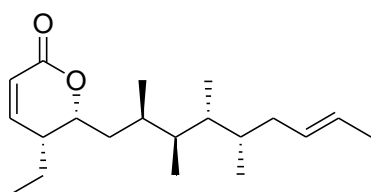


31

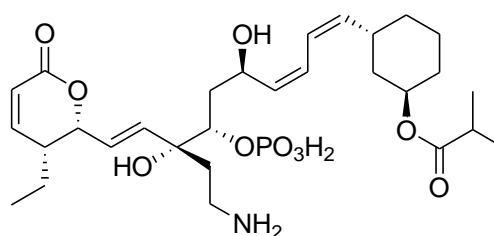


32

**Pironetin (33)**<sup>37</sup> je látka izolovaná z kultury *Streptomyces prunicolor* s vlastnostmi ovlivňujícími růst rostlin, imunosupresivní a protinádorovou aktivitou<sup>38</sup>. S ethylovým postranním řetězcem se setkáváme též u **foslaktomycinu B (34)**<sup>39</sup>, izolovaného ze *Streptomyces pulveraceus*, který je účinným a selektivním inhibítorem PP2A (protein regulující fosforylaci serinu nebo threoninu), díky čemuž vykazuje protinádorovou aktivitu<sup>40</sup>.

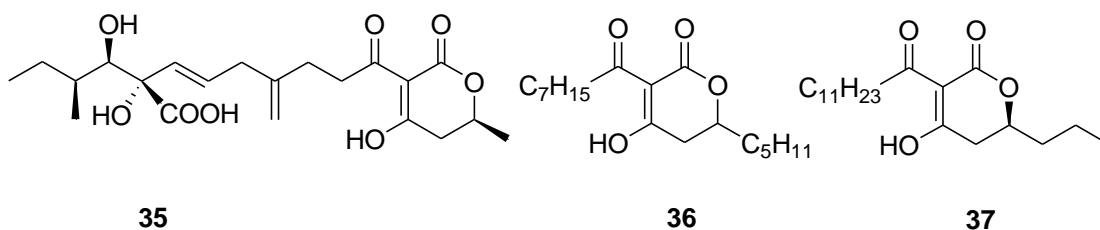


33

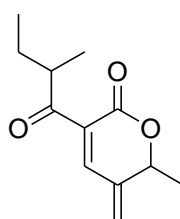


34

**Alternarová kyselina (35)**<sup>41,42</sup> izolovaná z houby *Alternaria solani*, **lachnellulová kyselina (36)**<sup>43</sup> izolovaná z houby *Lachnellula fuscousanguinea* a **podoblastin A (37)**<sup>44</sup> izolovaný z vyšší rostliny *Podophyllum peltatum* (Berberidaceae) jsou specifické antifungální toxiny,<sup>45</sup> což jsou látky inhibující růst plísní a hub napadající rostliny, např. velmi významné onemocnění rýže, rez rýžová, způsobena houbou z třídy Sordariomycetes, řádu Ascomycota *Magnaporthe grisea*, je inhibována právě **podoblastinem A**<sup>44</sup>.

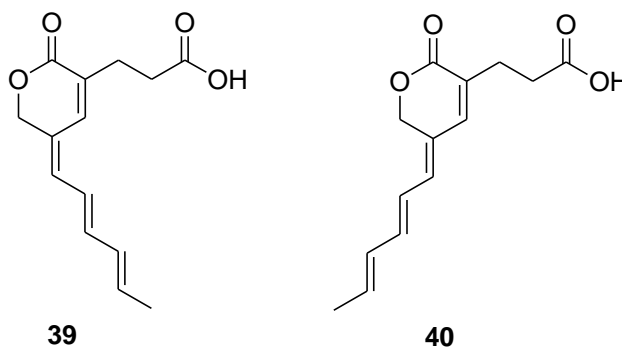


Z houby *Fusarium sp.*, která byla nalezena ve stonku *Selaginella pallescens*, byla izolována látka **CR 377 (38)**<sup>46</sup> s exocyklickou dvojnou vazbou, která se vyznačuje antifungálními vlastnostmi (*Candida albicans wisconsin* - MIC = 30 µg/ml).



**38**

V roce 1997 publikovali Kho a spolupracovníci práci, v níž popisují izolaci a charakterizaci nového typu nepeptidického inhibitoru gelatinasy A **gelastatinu A (39)** a **B (40)**<sup>47</sup>. Gelatinasa A je matricová metaloproteinasa, která se účastní zánětlivých a degenerativních procesů zahrnujících např. rheumatoidní artritidu, pronikání nádorových buněk do tkáně a metastázování<sup>48</sup>. **Gelastatiny A** a **B** byly izolovány z kultury houby *Westerdykella multispora* F50733 jako nedělitelná směs dvou látek s velmi vysokou aktivitou proti gelatinase A (IC<sub>50</sub> = 0.63 µM)<sup>47</sup>. Základem poměrně jednoduché molekuly gelastatinů je 5,6-dihydropyran-2-on, substituovaný propiolátovým zbytkem v poloze 3 a hexa-2,4-dienylidenem v poloze 5.







V naší pracovní skupině se klasickou cyklizací hydroxykyselin zabýval Schiller<sup>53</sup>. Vyvinul metodu pro přípravu 3,5- i 3,6-disubstituovaných pyranonů. V případě 3,6-disubstituovaných pyranonů vycházel z esterů fenyloctových kyselin, které podrobil alkykaci s 4-jodbut-1-enem a následné oxidaci dvojně vazby za vzniku vhodného prekursoru pro cyklizaci. Cyklizace probíhala v MeCN působením Dowexu 50<sup>54,55</sup>. Pak do pyranonového skeletu zavedl dvojnou vazbu sekvencí reakcí enolizace/fenylselenylace/*syn*-eliminace (Schéma 2). Syntéza 3,5-disubstituovaných derivátů byla obdobná, pouze s tím rozdílem, že alkylačním činidlem byl 5-jodmethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan. Při předběžném testování obou serií na antifungální a cytostatickou aktivitu bylo zjištěno, 3,6-disubstituované deriváty jsou neúčinné, zatímco 3,5-disubstituované mají cytostatické účinky.

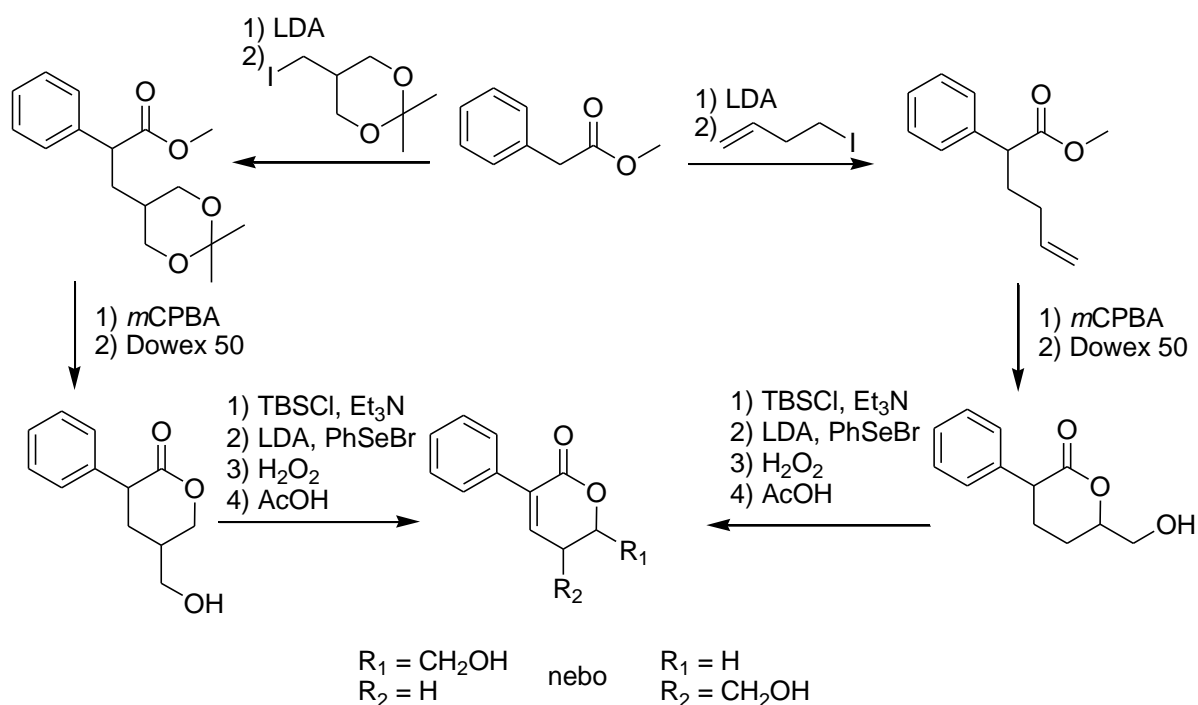


Schéma 2

Příkladem přípravy  $\alpha,\beta$ -nenasycených  $\delta$ -hydroxykyselin přes tvorbu *Z*-olefinu je syntéza tarchonanthuslaktonu<sup>56</sup>. Jedná se o redukcí esterové skupiny pomocí DIBALu za vzniku aldehydu, který reaguje s methyl bis-(trifluoroethyl)-fosfonoacetátem v přítomnosti 18-crown-6 etheru a hexamethyldisilazanu draselného za vzniku požadovaného *Z*-alkenu. Poté následuje reakce s methanolickým roztokem HCl při níž se odstraní acetalová ochranná skupina a posledním krokem je var produktu s chloridem zinečnatým v THF nad molekulovými sítí 4A (Schéma 3).

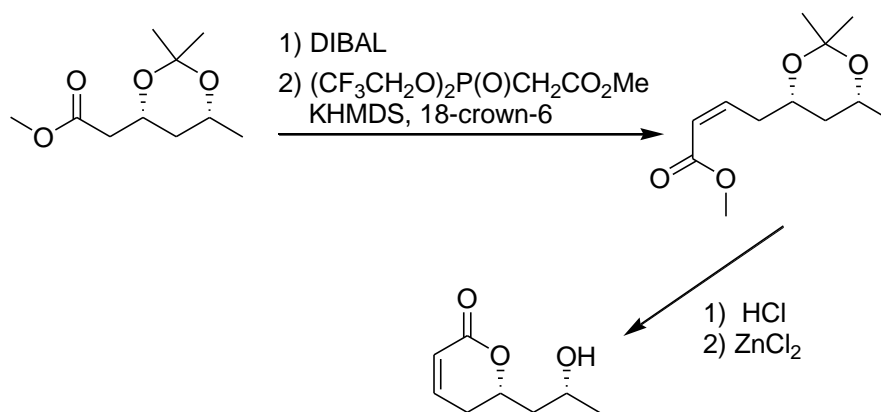


Schéma 3

Pokud připravíme opačný izomer na dvojně vazbě, izomerizaci lze provést pomocí Michaelovy adice vhodného nukleofilu, schopného eliminace v dalším kroku. Jako příklad může opět sloužit alternativní syntéza<sup>57</sup> tarchonanthuslaktону. Reakce aldehydické skupiny maskované jako cyklický amin s methyl-bis(methyl)fosfonoacetátem v přítomnosti hydridu sodného poskytovala výlučně *E*-izomer na dvojně vazbě, který následně podléhal bazí katalyzované konjugované adici benzenthiole. Tato sloučenina v kyselém prostředí vytvořila nasycený lakton, který po eliminaci pomocí DBU poskytl požadovaný nenasycený produkt (Schéma 4).

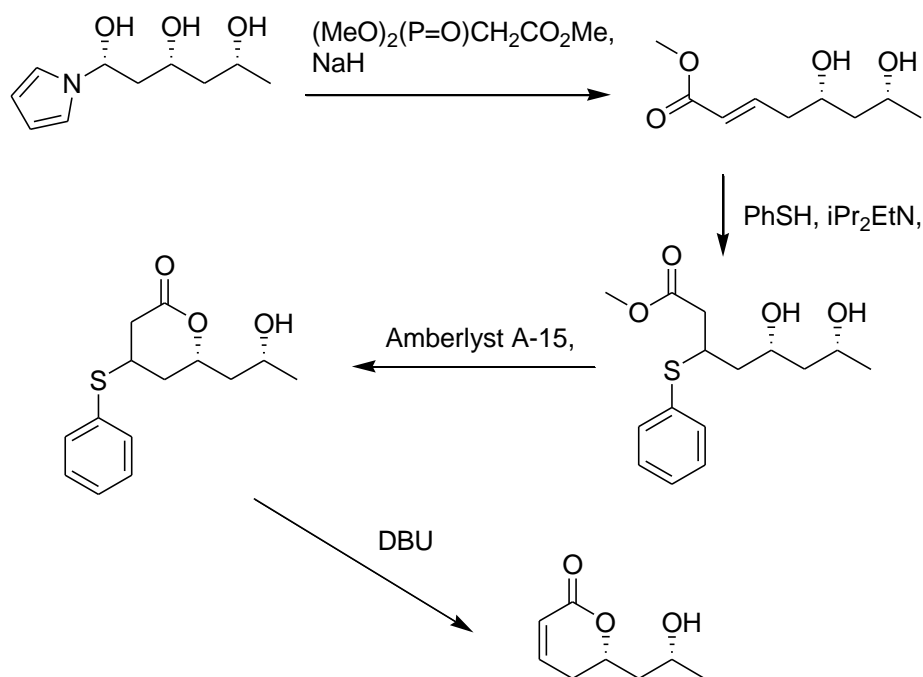


Schéma 4

Metodou, jež se uplatňuje poměrně široce, i když je limitovaná možnostmi substituentů v poloze 3 a 4 na laktonovém kruhu, je příprava derivátu s trojnou vazbou a její následná redukce. Příkladem je příprava<sup>58</sup> antifungální látky z *Ravensara anisata*. Lithná sůl methyl propiolátu reaguje s epoxidem za vzniku  $\beta$ -hydroxyalkynu. Dalším krokem je parciální redukce trojné vazby vodíkem v přítomnosti Lindlarova katalyzátoru, po které následuje kyselé katalyzovaná laktonizace (Schéma 5).

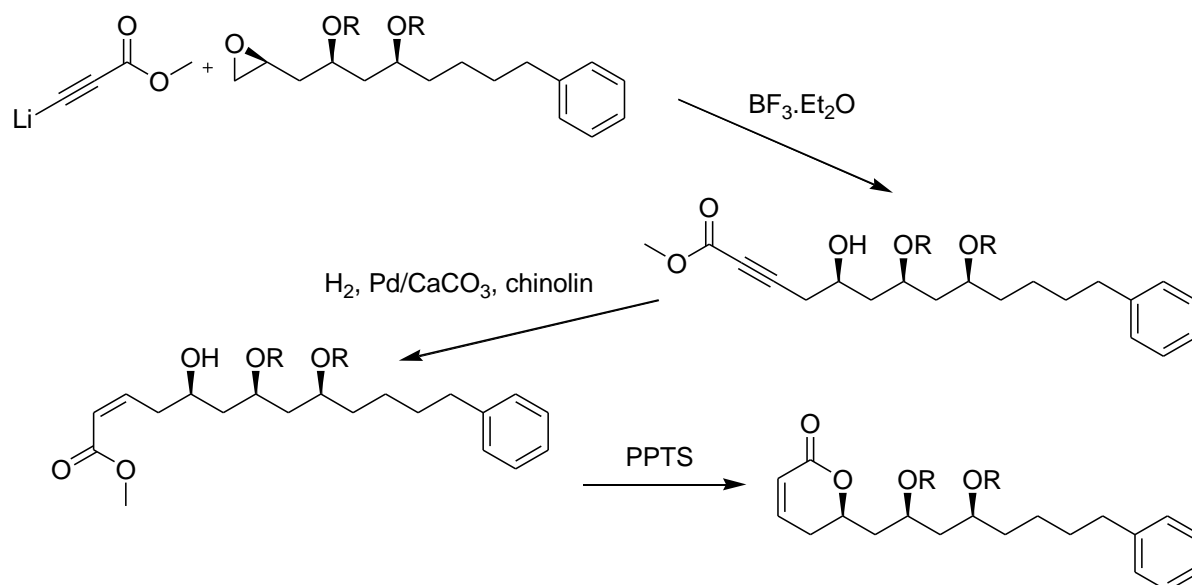


Schéma 5

Dalším typem reakce, u které se uplatní epoxidy, je tzv. Ghosezova laktonizace, užitá například při přípravě argetilaktonu<sup>59</sup>. Reakce je založena na tvorbě lithné soli methyl-3-fenylsulfonylorthopropionátu, jejíž anion štěpí oxiranový kruh a vzniklý meziprodukt po okyselení poskytuje nasycený lakton s fenylsulfonylovou skupinou v poloze  $\beta$ , která snadno eliminuje působením báze, např. triethylaminu (Schéma 6).

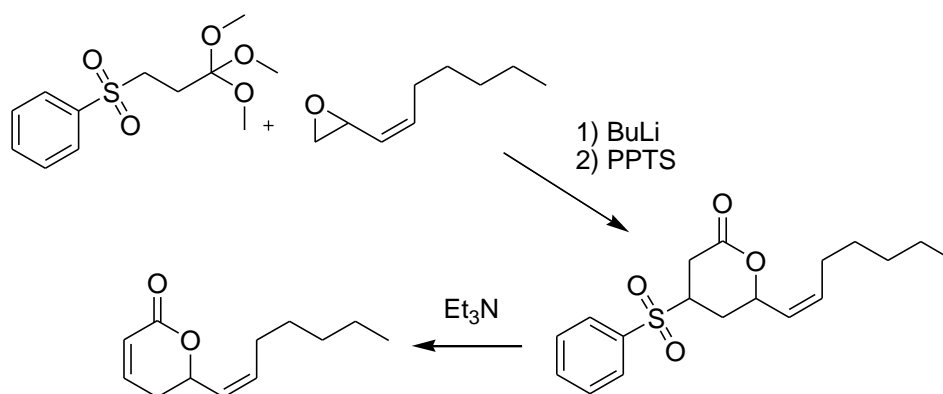


Schéma 6

Dalším substrátem, který poskytuje vhodné prekursory pro laktonizaci jsou  $\beta$ -diketoestery. Příkladem takové syntézy je výstavba chirálních stavebních bloků pro látky jako je tarchonanthuslakton, kalystatin, goniotalamin nebo argenilakton, navržená Endersem a Millerem<sup>60,61,62,63</sup>. Ketoskupina v poloze  $\delta$  vůči esteru je selektivně redukována na alkohol alkoholdehydrogenasou z *Lactobacillus brevis*, ketoskupina v poloze  $\beta$  je redukována borohydridem sodným a při následném varu v toluenu s *p*-toluensulfonovou kyselinou dochází k cyklizační reakci za vzniku laktonu a eliminaci vody za vzniku  $\alpha,\beta$  nenasyceného systému (Schéma 7).

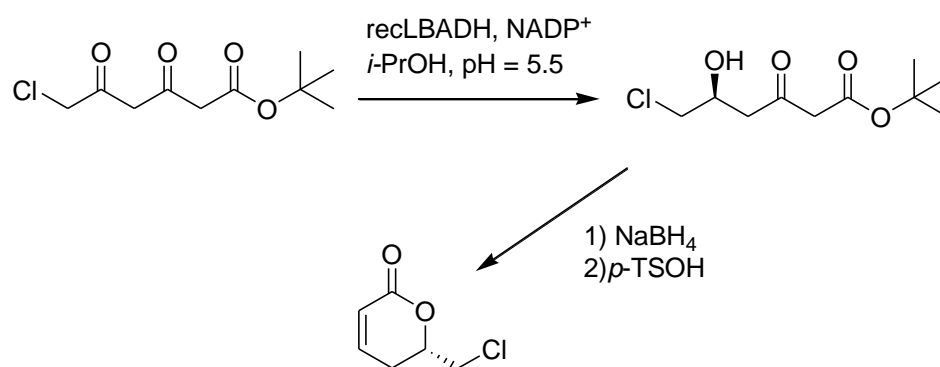


Schéma 7

Vzhledem k zajímavé biologické aktivitě gelastatinů došlo i na jejich syntézu, kterou provedl Lee a kolektiv<sup>64</sup>. Neúspěšné pokusy zahrnovaly jak metatezi dienu, tak intra- i intermolekulární Wittigovu reakci, ale k cíli vedla teprve cesta založená na Meldrumově kyselině<sup>65,66</sup>, z níž vycházel meziproduct vhodný pro cyklizaci (Schéma 8).

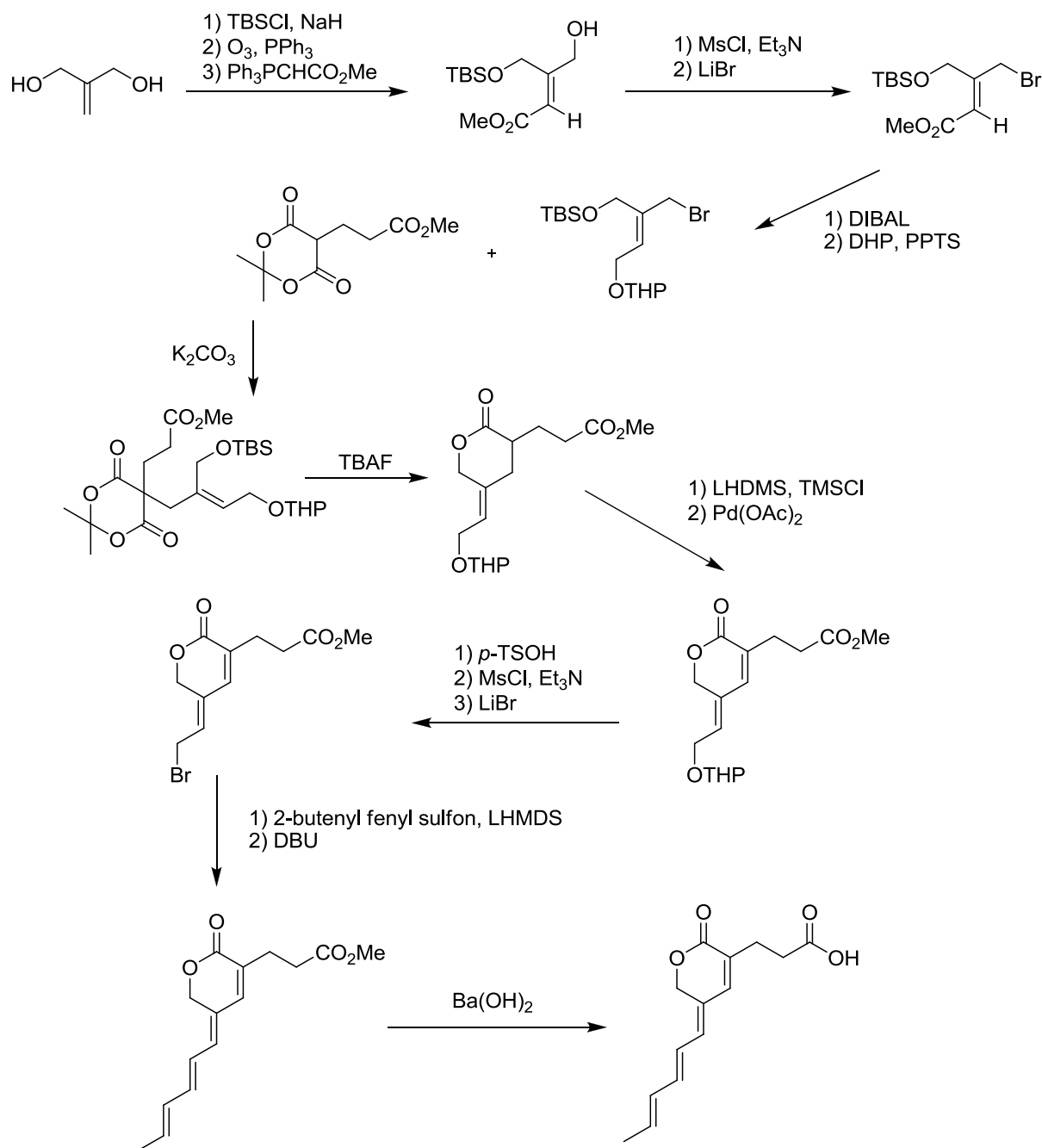
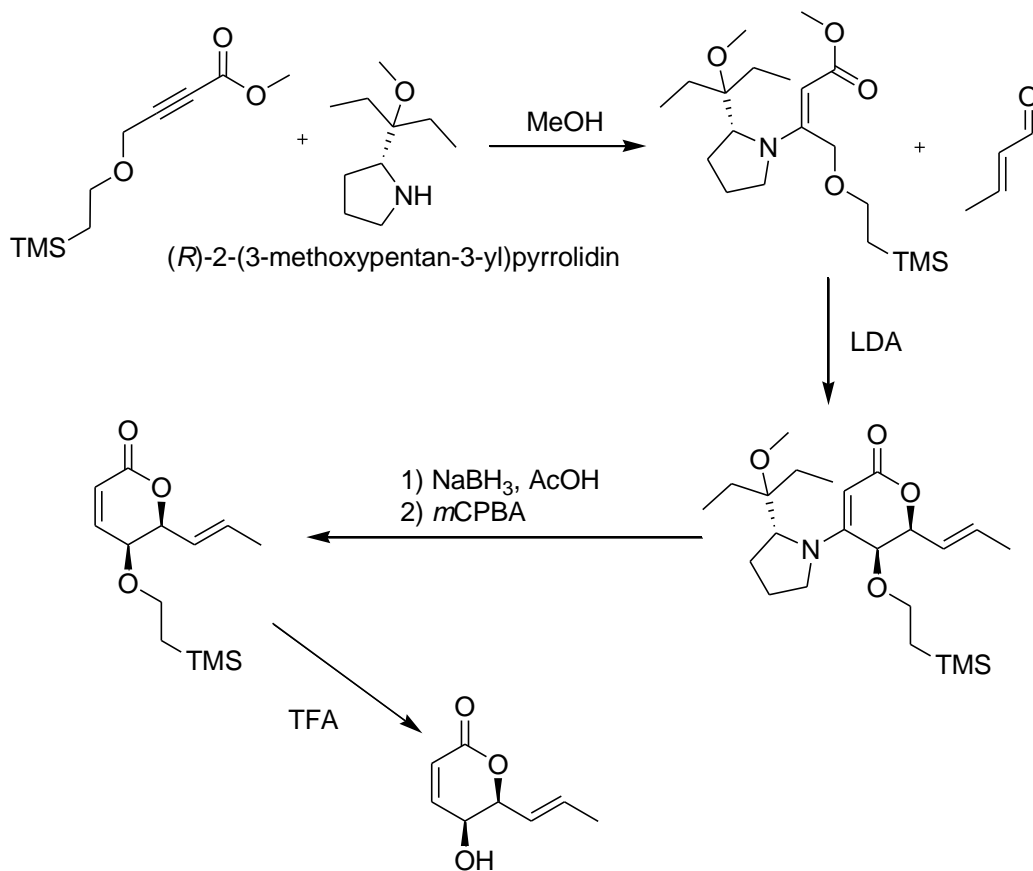


Schéma 8

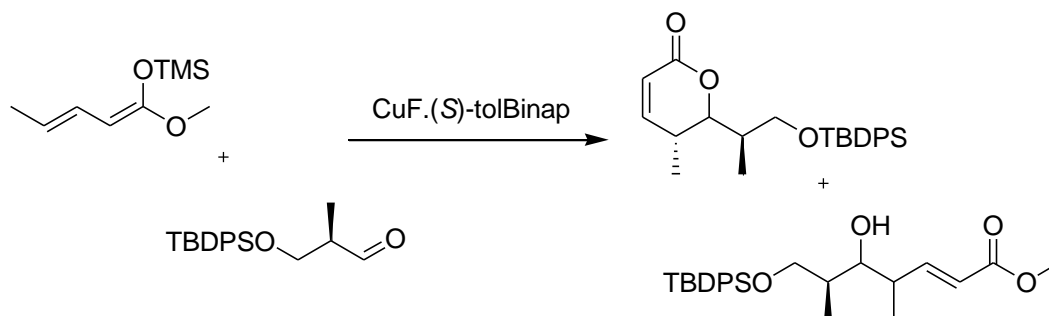
### 1.2.2 Příprava $\alpha,\beta$ -nenasycených $\delta$ -laktonů aldolovou reakcí

Při syntéze fomalaktonu použil Schlessinger aldolové reakce vinylového derivátu pyrrolidinu s krotonaldehydem<sup>67</sup>. Celá syntéza začíná Michaelovou adicí derivátu pyrrolidinu na derivát propiolové kyseliny za vzniku látky typu vinylpyrrolidinu. Tato látka je podrobena deprotonizaci působením LDA a po přidání krotonaldehydu dochází ke vzniku kondenzačního produktu, který samovolně cyklizuje za vzniku laktonu. Poté následuje 1,4-redukce a Copeho eliminace pyrrolidinové části molekuly a celá syntéza končí ochráněním hydroxyly

trifluoroctovou kyselinou (Schéma 9). Zaznamenáníhodným faktem je, že chirální derivát pyrrolidinu slouží jak k přenosu chiralidy při aldolové kondenzaci, tak k vytvoření dvojné vazby v laktonovém kruhu.



Dalším příkladem vzniku  $\alpha,\beta$ -nenasyceného  $\delta$ -laktonu je Mukayiamova reakce TMS-enolátu esteru  $\alpha,\beta$ -nenasycené kyseliny a aldehydu v přítomnosti Carreirova katalyzátoru. Metodika byla použita při syntéze Prelog-Djerassiho laktonu<sup>68</sup>. Při vlastní reakci vzniká „klasický“ lineární aldolový produkt pouze minoritně, hlavním produktem je lakton (Schéma 10).



Keckem byla popsána<sup>69</sup> metoda přímé konverze  $\beta$ -acetoxyaldehydů na  $\alpha,\beta$ -nenасыcené  $\delta$ -laktony reakcí s lithným enolátem methyl-acetátu. Tato několikastupňová reakce se zajímavým mechanismem začíná aldolovou reakcí následovanou migrací acylové skupiny, laktonizací a končí bazickou  $\beta$ -eliminací. Sekvence byla využita např. při syntéze pironetinu<sup>70</sup> (Schéma 11).

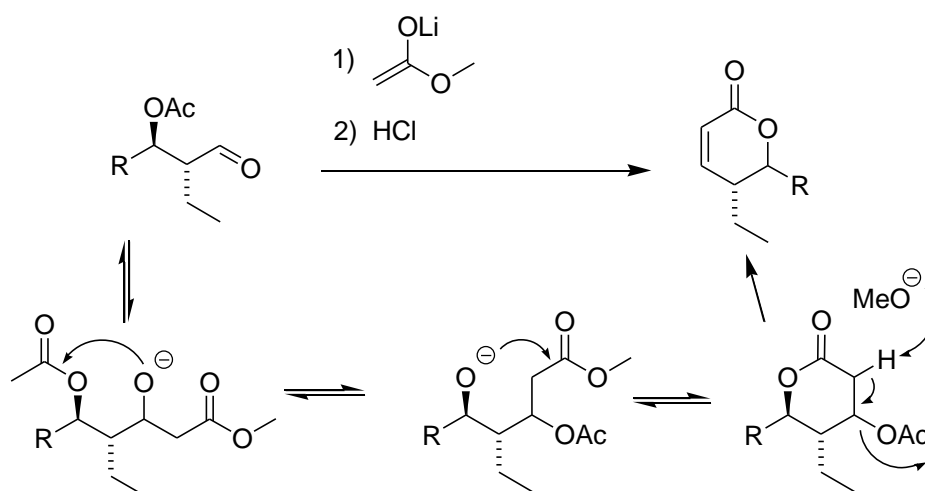


Schéma 11

Přístup k  $\delta$ -substituovaným  $\beta$ -ethoxy- $\alpha,\beta$ -nenасыceným  $\delta$ -laktonům je možný díky cyklokondenzační metodě<sup>71</sup> vyvinuté Jorgensenem, ve které reagujícími složkami jsou  $\alpha$ -dikarboxylové sloučeniny a 1,1-diethoxyethen a katalyzátorem chirálně čistý isoxazolinový komplex mědi (Schéma 12).

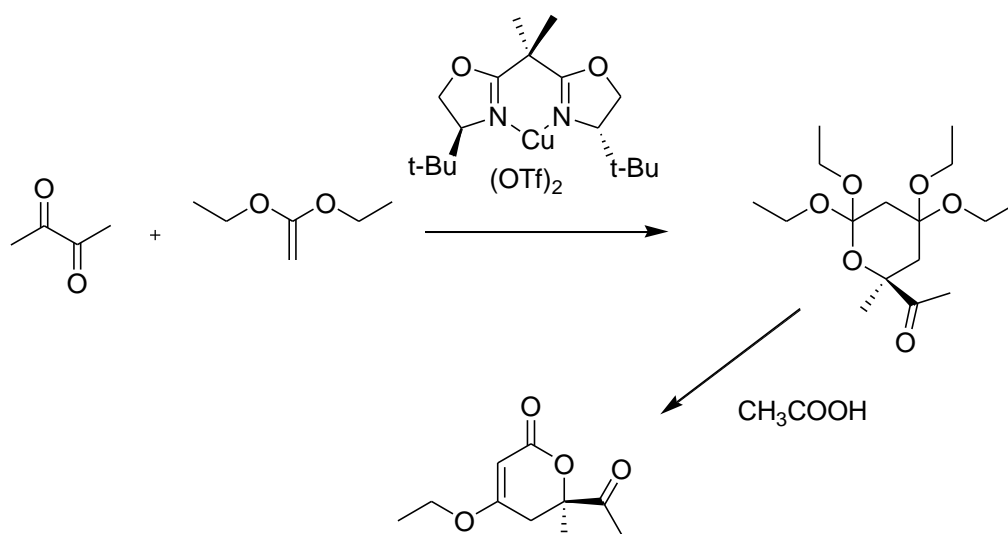


Schéma 12

### 1.2.3 Příprava $\alpha,\beta$ -nenasycených $\delta$ -laktonů hetero Diels-Alderovou reakcí

Dalším typem reakcí, u nichž se uplatní aldehydy při syntéze  $\alpha,\beta$ -nenasycených  $\delta$ -laktonů, jsou hetero-Diels-Alderovy reakce (HDA). Při přípravě ratjadonu<sup>72</sup> využil Kalesse HDA reakci katalyzovanou tetraisopropoxidem titaničitým a Binolem, výchozími látkami byly 1-methoxybutadien a ethyl glyoxylát. Takto byl získán laktol, který byl v další fázi syntézy oxidací převeden na lakton (Schéma 13).

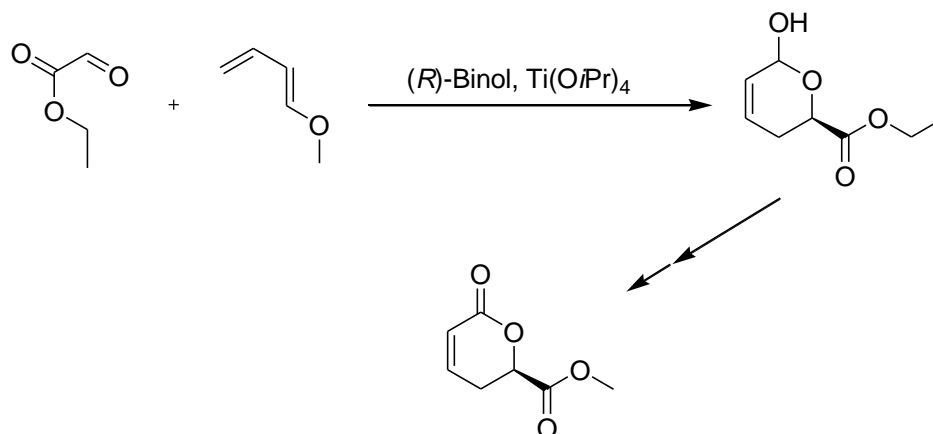


Schéma 13

Při totální syntéze fostriecinu<sup>73</sup> využil Jacobsen mj. HDA reakci mezi benzyloxybut-1,3-dienem a 3-triisopropylsilylpropynalem katalyzovanou chirálním komplexem chrómu. Výsledný laktol byl v dalším průběhu syntézy rovněž oxidován na lakton (Schéma 14).

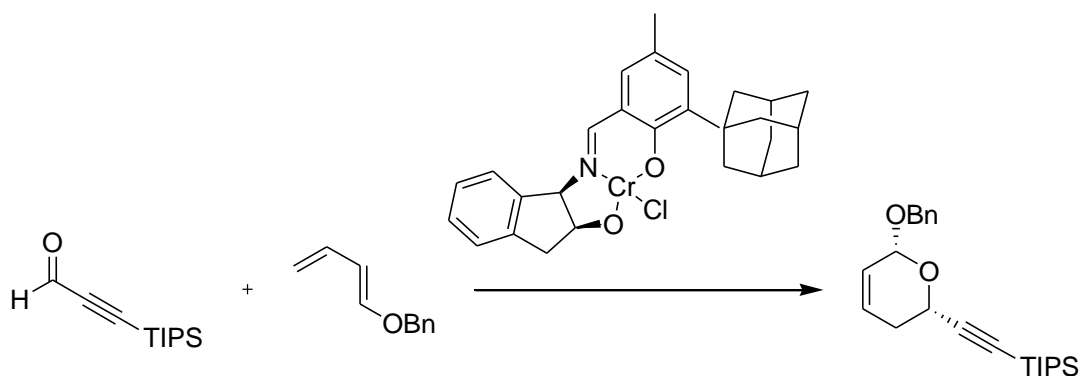


Schéma 14

Ukázkou HDA reakce, která nevyžaduje pozdější oxidaci laktolu na lakton je metoda pro syntézu  $\delta$ -substituovaných  $\beta$ -ethoxy- $\alpha,\beta$ -nenasycených laktonů vypracovaná Fengem<sup>74</sup>.



Výchozí látkou je Brassardův dien a aldehyd, reagující v přítomnosti chirální Lewisovy kyseliny. Průběh této reakce závisí na teplotě, pokud probíhá při  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , vzniká produkt Mukajiamaovy aldolové kondenzace, při  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  probíhá HDA proces. Následuje kyselé katalyzovaná laktonizace (Schéma 15).

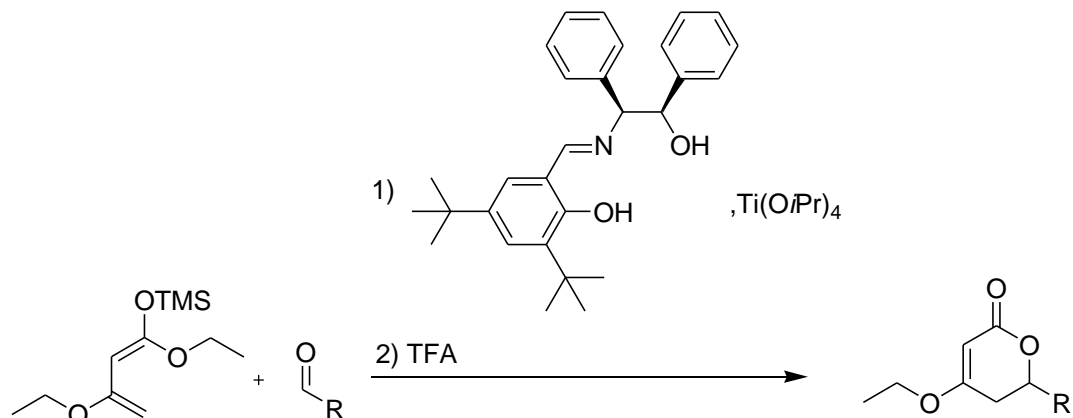


Schéma 15

#### 1.2.4 Příprava $\alpha,\beta$ -nenasycených $\delta$ -laktonů metathesí dienů

V případě přípravy pentenolidů tímto postupem, vycházejí většinou syntézy z homoallylového alkoholu, který reakcí s chloridem kyseliny akrylové poskytuje vhodný prekursor pro metathesi. Její nevýhodou však je nemožnost přípravy pentenolidů se substitucí v poloze 3 a 4. Homoallylový alkohol lze enantioselektivně a ve vysokých výtěžcích připravit reakcí aldehydu a allyltributylcínů, jako např. v syntéze argenilaktonu a goniothalaminu popsané Pillim<sup>75</sup> (Schéma 16).

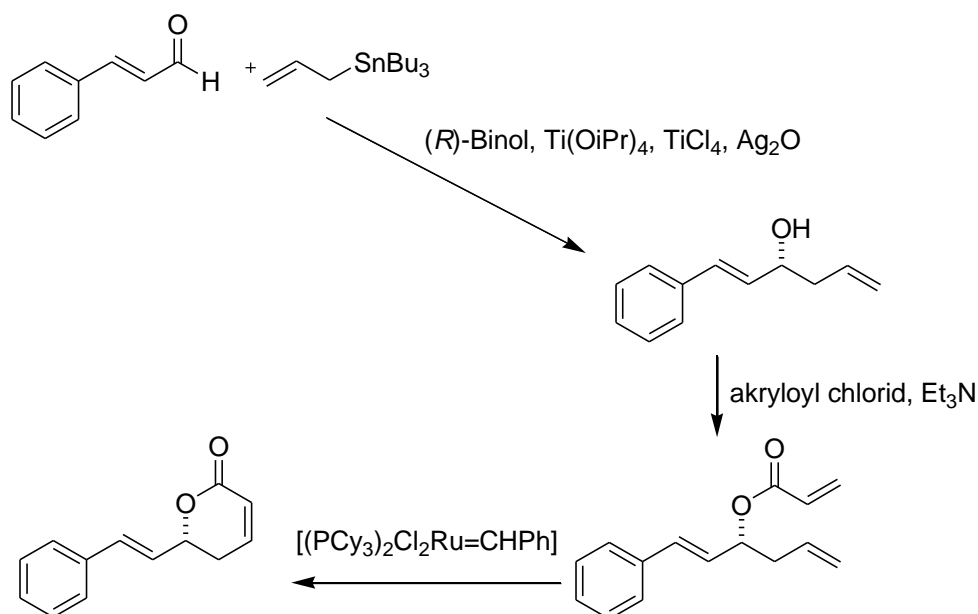


Schéma 16

Aldehyd a *B*-allyldiisopinokamfenylboran jsou výchozími látkami při syntéze goniotalaminu, hexadekanolidu, parasorbové kyseliny a massoiolaktonu popsané H. C. Brownem<sup>76</sup>. Ve schématu 17 je zachycena příprava nejjednodušší z nich, kyseliny parasorbové (Schéma 17).

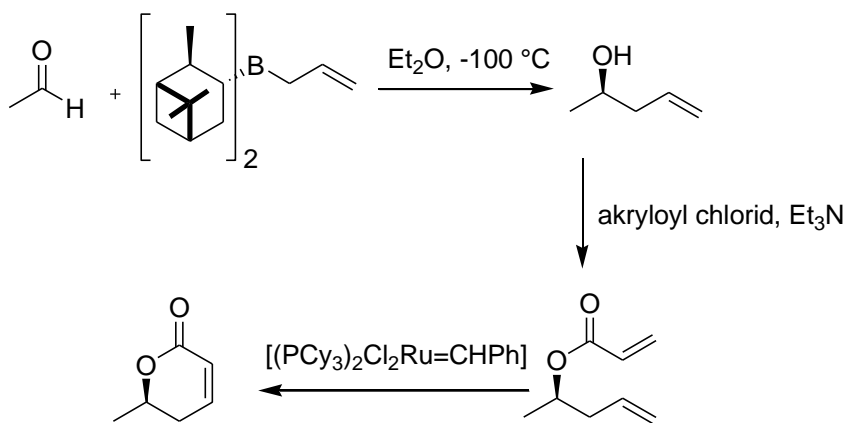


Schéma 17

Dalším příkladem využití metathese dienů je Shibasakiho syntéza<sup>77</sup> fostriecinů. Homoallylový alkohol byl připraven reakcí aldehydu a allyltrimethoxysilanu za katalýzy AgF a (*R*)-*p*-tol-BINAPu v methanolu (Schéma 18).

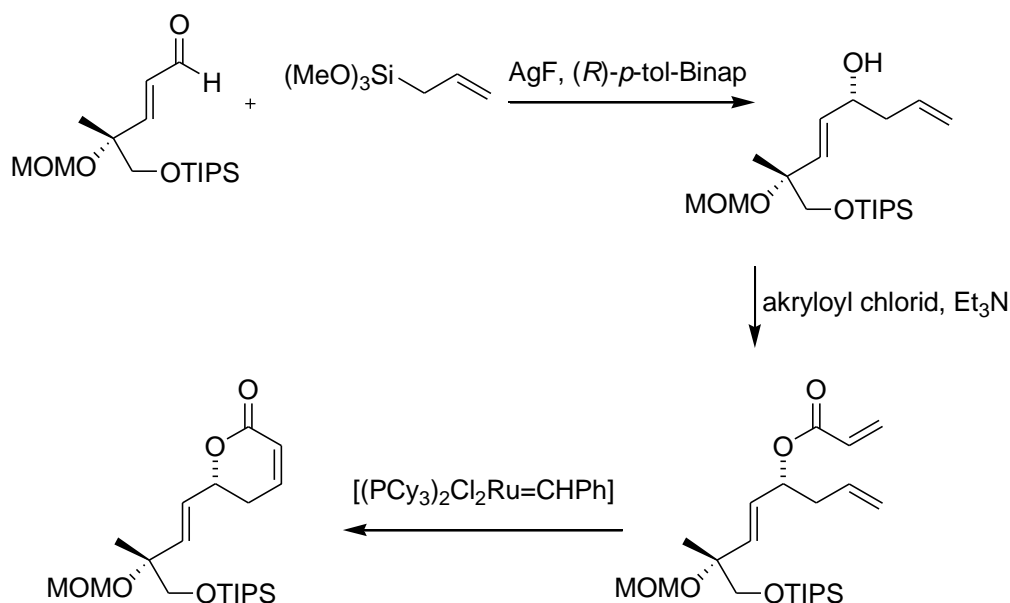


Schéma 18

Příprava homoallylového alkoholu nemusí striktně vycházet z aldehydu, ale může být použit epoxid, jako třeba v syntéze striktifolionu publikované Takayamou<sup>78</sup>. Výchozí látkou je (*S*)-glycidol, který reaguje s vinylmagnesiumbromidem za vzniku homoallylového alkoholu, jenž je transacetalizací s akrolein diisopropylacetalem převeden na precursor pro metathesi. (Schéma 19).

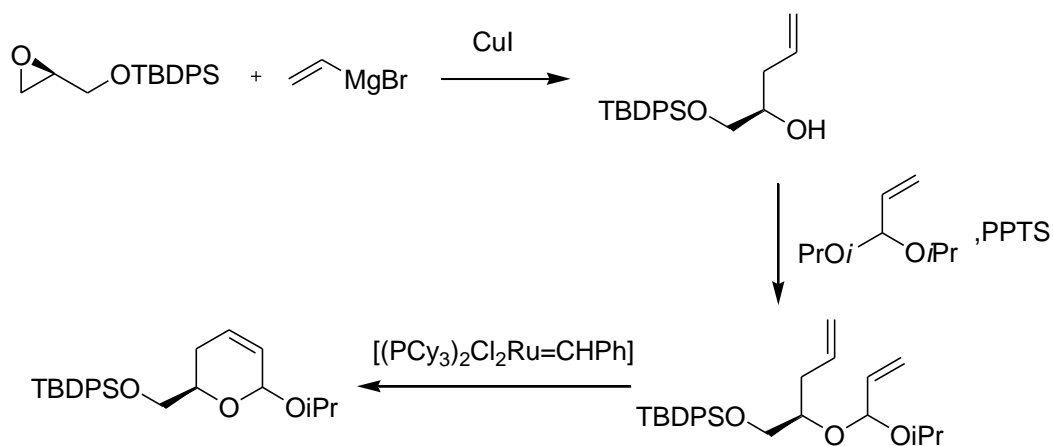


Schéma 19

Zajímavým užitím metathese dienů je syntéza, při které dojde k dvojité metathesi za vzniku  $\beta,\gamma$ -nenasyceného  $\delta$ -laktonu, u kterého následně dojde působením DBU k migraci dvojné vazby v kruhu do termodynamicky výhodnější pozice za vzniku  $\alpha,\beta$ -nenasyceného  $\delta$ -laktonu (Schéma 20)<sup>79</sup>.

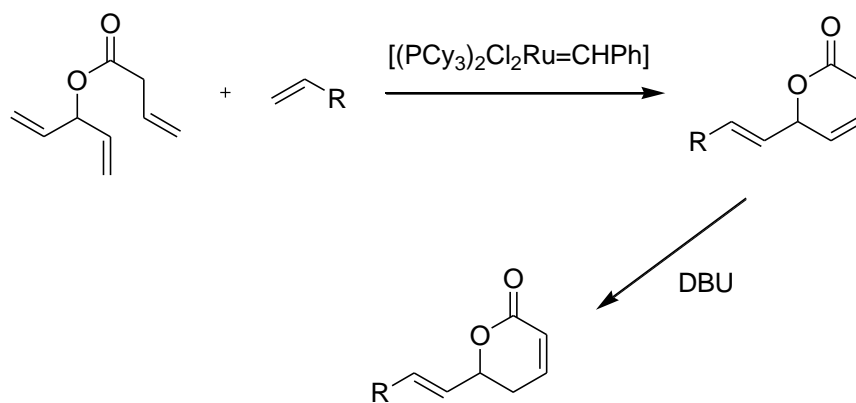


Schéma 20

### 1.2.5 Příprava $\alpha,\beta$ -nenasycených $\delta$ -laktonů karbonylativní laktonizací

Metoda karbonylativní laktonizace byla mnohokrát užita při tvorbě butenolidů<sup>80</sup>, avšak pentenolidů připravených tímto způsobem není mnoho. Výchozími látkami jsou homopropargylové alkoholy, které jsou v dalším kroku podrobeny hydrometalaci trojné vazby a výměně kovu za halogen. Vzniklý homoallylový alkohol reaguje s  $\text{Pd}^0$  v atmosféře CO za vzniku acylpalladnatého komplexu, který je intramolekulárně zachycen participující hydroxylovou skupinou (Schéma 21).

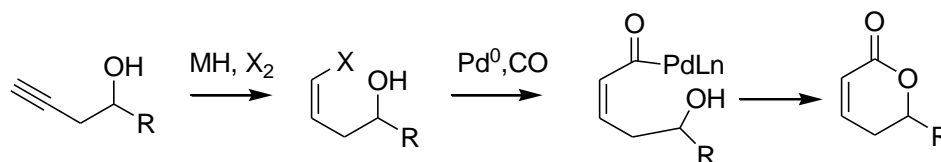


Schéma 21

Dupontova syntéza kys. parasorbové využívá *cis*-hydrozirkonace trojné vazby Schwartzovým činidlem a následné karbonylace. Při demetalačním kroku syntézy dochází k E/Z izomerizaci, která umožňuje vznik  $\delta$ -laktonu (Schéma 22)<sup>81</sup>.

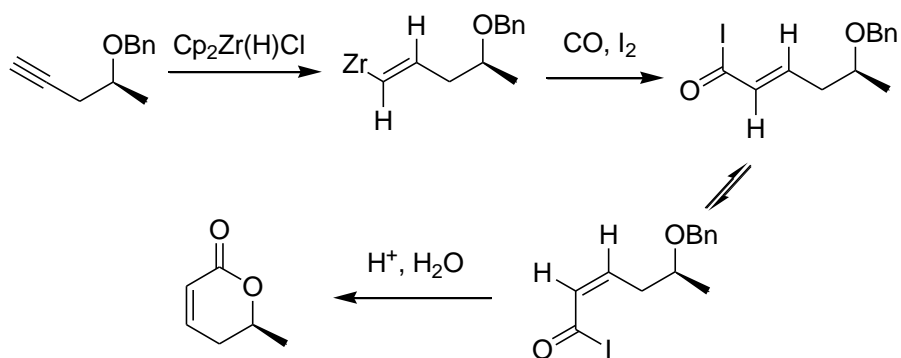


Schéma 22

Při přípravě 3,6-disubstituovaných pentenolidů<sup>82</sup> využili Pour a kol. *trans*-hydroaluminaci homopropargylových alkoholů<sup>83</sup>, následné výměny hliníku za jod a opět karbonylativní laktonizace (Schéma 23).

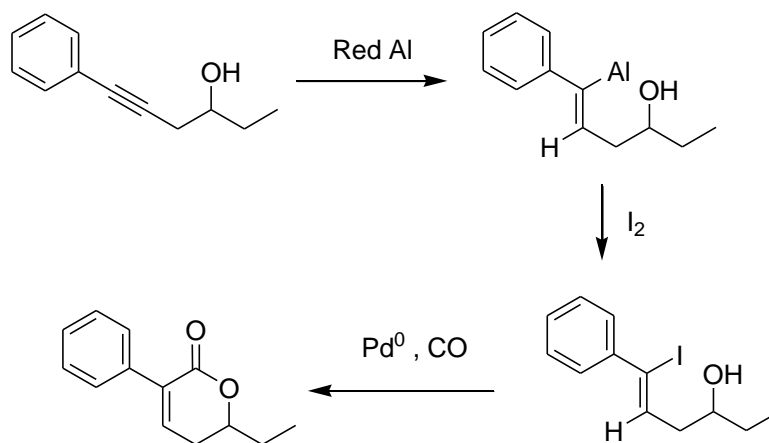


Schéma 23

Zajímavý postup vyvinul Kocienski<sup>84</sup> při syntéze manoalidu. Prvním krokem syntézy je výměna halogenu za lithium za vzniku homoallylového lithného derivátu, který reakcí s měďnou solí 1-pentynu poskytuje smíšený kuprát, reagující s lithným derivátem dihydrofuranu. Nově vzniklý kuprát podstupuje 1,2-přesmyk a po výměně kovu za halogen byl opět získán vhodný prekursor pro karbonylativní laktonizaci (Schéma 24).

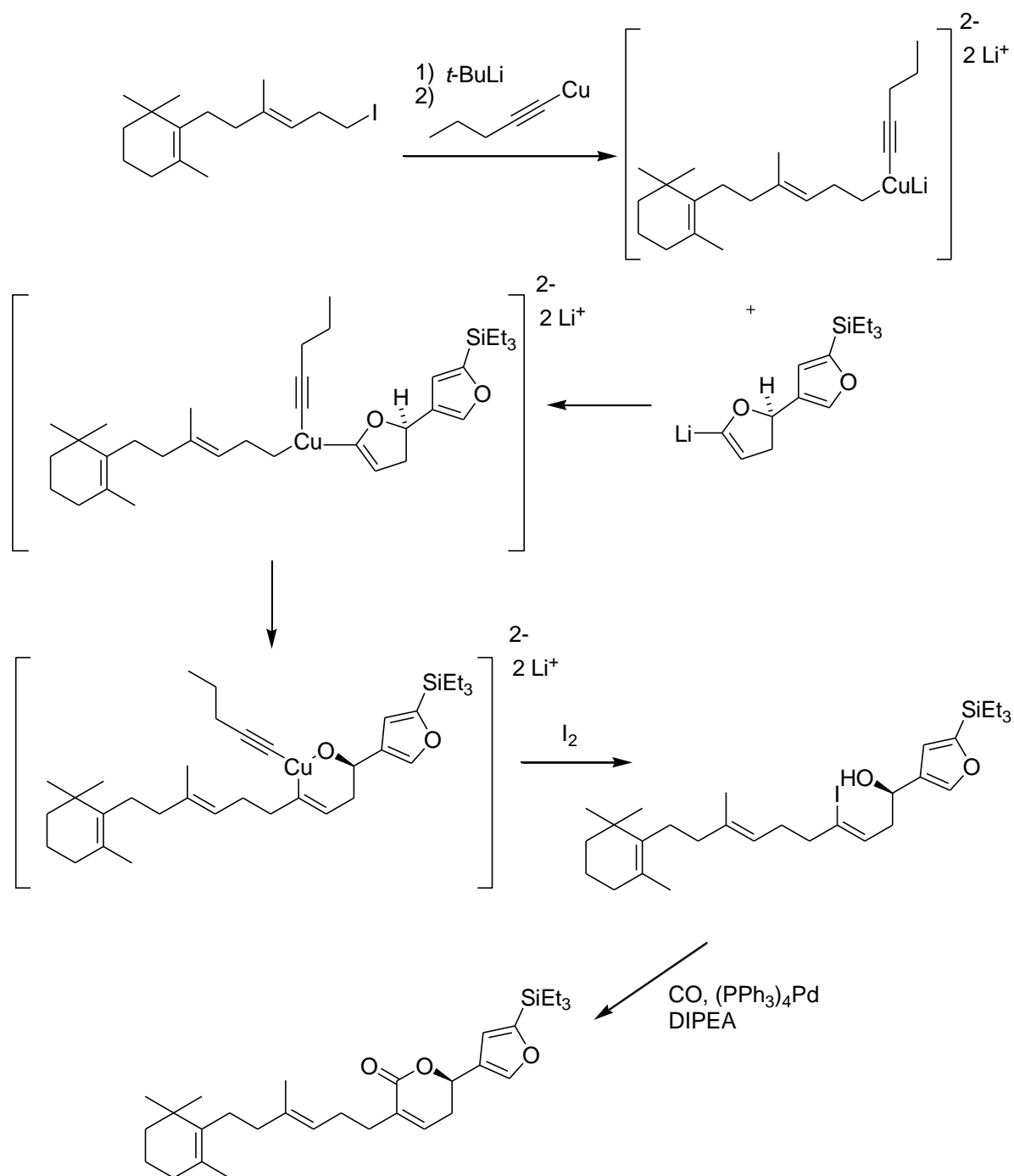


Schéma 24

Nejen homopropargylové alkoholy, ale též allenyl alkoholy jsou vhodné substráty pro cyklokarbonylaci. Příkladem z poslední doby je práce Takahashiho<sup>85</sup> a Maa<sup>86</sup>, který z těchto látek připravil několik  $\alpha,\beta$ -nenasycených  $\delta$ -laktonů. Katalyzátorem reakce byl komplex ruthenia a tlak CO 10 atm (Schéma 25).

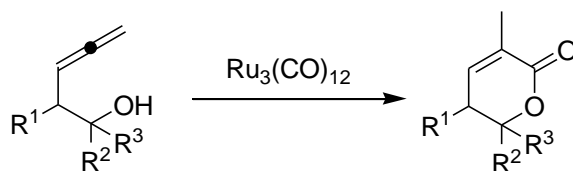


Schéma 25

### 1.2.6 Příprava $\alpha,\beta$ -nenasycených $\delta$ -laktonů z cukrů

Vzhledem k podobnosti některých cukrů a polyhydroxylovaných  $\alpha,\beta$ -nenasycených  $\delta$ -laktonů je zřejmé, že cukry by mohly být využity jako základní stavební jednotky při syntéze některých přírodních pentenolidů. Syntézy vycházející z cukrů byly popsány u argentilaktonu<sup>13</sup>, anamarinu<sup>87</sup>, acetylformalaktonu<sup>88</sup> a též u asperlinu<sup>86</sup>, ale všechny tyto postupy byly několikastupňové. V roce 2004 však Reddy publikoval přímou konverzi glykalů, na  $\alpha,\beta$ -nenasycené  $\delta$ -laktony pomocí reakce s InCl<sub>3</sub> následované oxidací IBX. V prvním kroku jde o allylový přesmyk vyvolaný Lewisovou kyselinou a poté o oxidaci laktolové skupiny na laktonovou (Schéma 26)<sup>89</sup>.

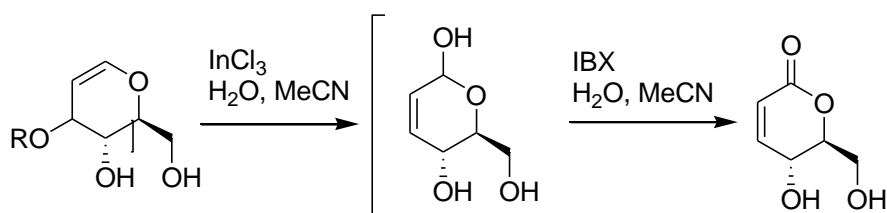


Schéma 26

### 1.2.7 Příprava $\alpha,\beta$ -nenasycených $\delta$ -laktonů rozšířením kruhu

Další možnou přípravou  $\alpha,\beta$ -nenasycených  $\delta$ -laktonů je rozšíření dosavadního kruhu, který může mít podobu cyklického ketonu, furanu,  $\beta$ - či  $\gamma$ -laktonu nebo methylenycyklopropanu. V případě cyklického ketonu se jedná o regioselektivní Bayer-Viligerovu oxidaci, po níž následuje zavedení dvojně vazby. Tímto postupem byl např. Ogasawarou připraven massoialakton<sup>90</sup> (Schéma 27).

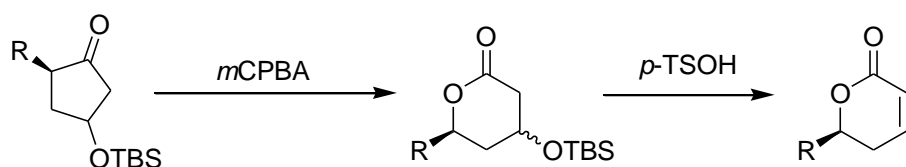


Schéma 27

V případě furanového kruhu se jedná o sérii oxidací a redukcí. Nejprve se 2-furfurylový alkohol oxiduje pomocí NBS za vzniku 3,6-dihydro-2*H*-pyran-3-onu. Tento laktol se dále oxiduje na odpovídající lakton, u kterého je oxoskupina v  $\gamma$  poloze posléze redukována triacetoxyborohydridem sodným. Danou sekvenci reakcí uplatnil Honda<sup>91</sup> při syntéze derivátu goniidiolu (Schéma 28).

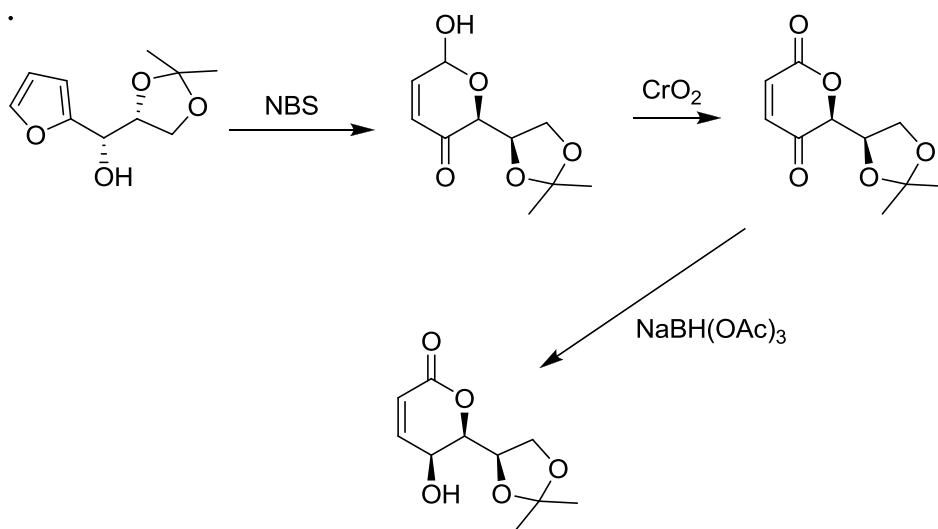


Schéma 28

Furanový kruh byl rovněž použit jako základní stavební kámen i u syntézy isoaltholaktonu a asperlinu, ale v těchto případech<sup>92</sup> byla využita metoda Sharplessovy epoxidace allylových alkoholů a po ní opět následovala oxidačně redukční sekvence za vzniku laktonu (Schéma 29).



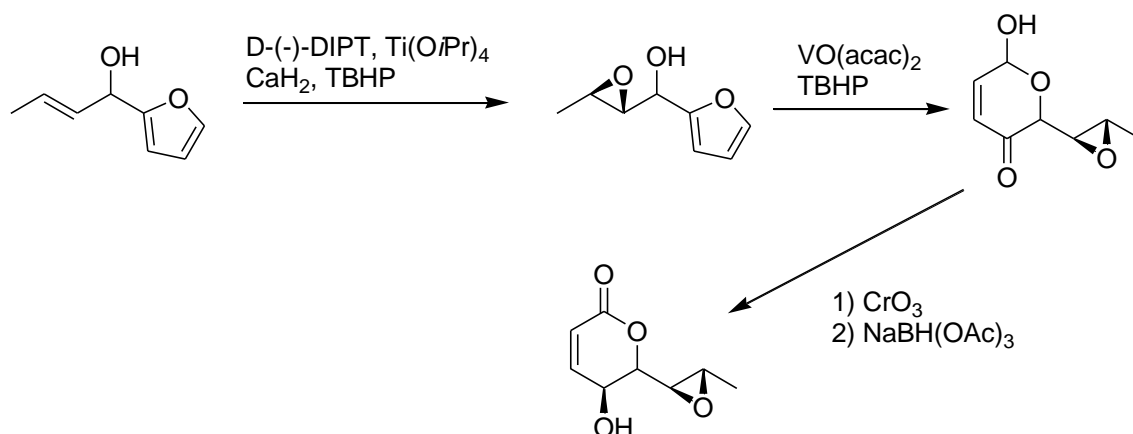


Schéma 29

Další možná cesta k  $\delta$ -laktonům vede přes  $\beta$ -laktony. Ty lze připravit [2+2] cykloadicí  $\beta$ -silyloxyaldehydů a trimethylsilylketenů, po které následuje kyselé katalyzovaná translaktonizace. Tuto metodu aplikoval např. Pons při syntéze goniotalaminu<sup>93</sup> (Schéma 30).

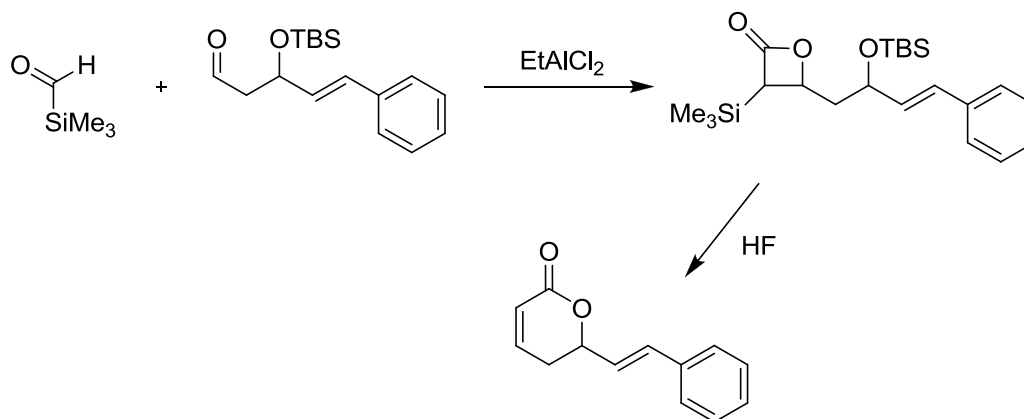


Schéma 30

Translaktolizací lze získat  $\delta$ -laktony i z  $\gamma$ -laktonů. Nejprve se musí  $\gamma$ -lakton zredukovat na laktol. Po deprotonizaci laktolového hydroxyly působením  $t$ -BuOK dochází k otevření laktolového kruhu, migraci silylové chránící skupiny a opětné laktolizaci za vzniku  $\delta$ -laktolu. Syntéza je opět zakončena oxidací laktolu na lakton; příkladem je příprava goniotriolu popsaná Hanaokou (Schéma 31)<sup>94</sup>.

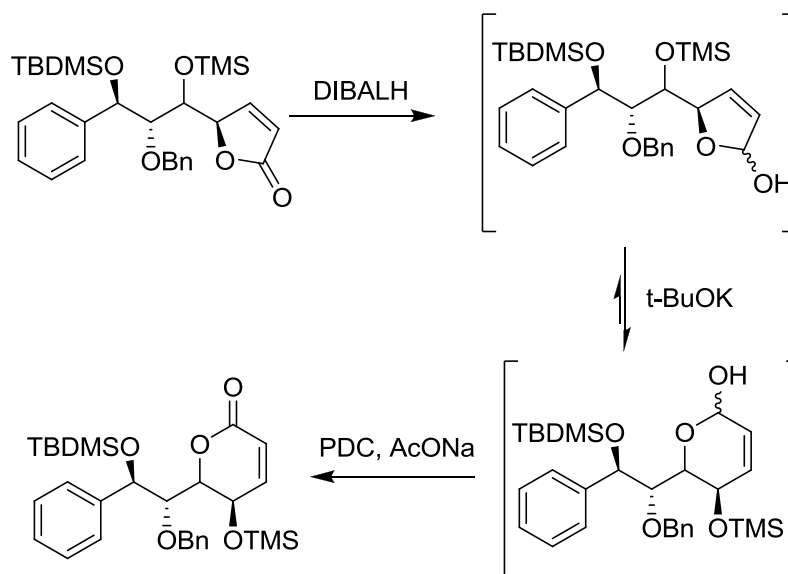


Schéma 31

V roce 2002 popsal Huang<sup>95</sup> možnou expanzi methylenykcyclopropanů na pěti- a šestičlenné laktony za katalýzy mědnatými solemi. V případě přípravy  $\delta$ -laktonů bylo nutné použít teplotu přes 80 °C, kdežto  $\gamma$ -laktony vznikaly při teplotě 60 °C. Katalyzátorem procesu byl buď bromid mědnatý nebo směs jodidu mědného a jodu, ve směsi acetonitrilu a vody v poměru 4:1 (Schéma 32). Touto metodou lze připravit pentenolidy substituované v poloze  $\beta$  ke karbonylu.

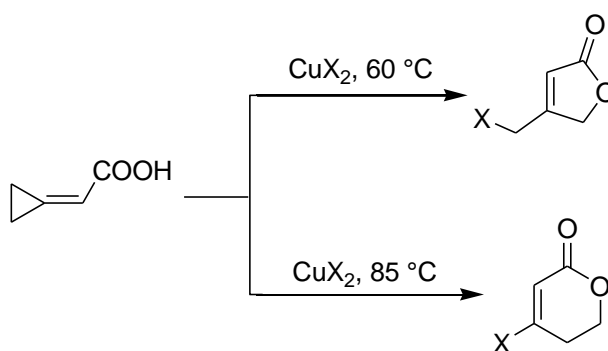
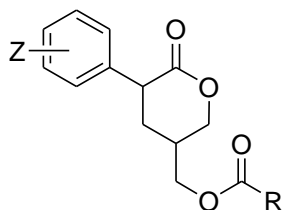


Schéma 32

## 2 CÍL PRÁCE

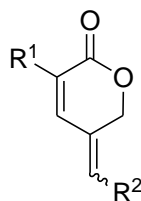
Cílem této disertace bylo:

- 1) Připravit větší množství 3,5-disubstituovaných pyranonů (Obr. 1), popsaných Schillerem<sup>53</sup> (případně optimalizovat jejich syntézu) a podrobit je dalšímu biologickému testování.



Obr. 1

- 2) Vyvinout metodiku přípravy 5-alkylidenpentenolidů (Obr. 2), jejichž představiteli jsou biologicky aktivní látky CR 377<sup>46</sup> a gelastatiny A a B<sup>47</sup> nebo jejich synteticky připravená benzyldenová analoga<sup>96,97</sup>, případně vyvinout alternativní totální syntézu gelastatinů důrazem na možnost přípravy co nejširšího spektra analog těchto látek, neboť původní korejská syntéza<sup>64</sup> se vyznačovala značným množstvím syntetických kroků s malými výtěžky a velmi nízkou flexibilitou.



Obr. 2

- 3) Cílem biologické části práce bylo podrobit připravené alkylidenpentenolidy testům na cytostatickou aktivitu.

### 3 VÝSLEDKY S DISKUSÍ

#### 3.1 Syntéza 5-acyloxymethyl-3-(subst.fenyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-onů

##### 3.1.1 Syntéza 3,5-disubstituovaných pyranonů

Látky byly připraveny postupem, který vyvinul Schiller v rámci své disertační práce<sup>53</sup>. Nejprve bylo nutné připravit vhodné alkylační činidlo, tj. 5-jodmethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan<sup>98</sup>. Ten jsme připravili z komerčně dostupného diethyl-bis(hydroxymethyl)malonátu **41**<sup>99,100</sup> (Schéma 33). Po ochránění hydroxylových skupin malonátu jako ketalu s acetonem působením dimethoxypropanu za katalýzy TsOH jsme vzniklý diester **42** podrobili dekarboxylaci pomocí NaCl ve vlhkém DMSO. Úspěšná dekarboxylace (**43**) byla potvrzena <sup>1</sup>H NMR spektry, kde se objevil signál vodíku v poloze 5 (2.80 ppm). V následujícím kroku bylo nutné zredukovat esterovou funkční skupinu, na rozdíl od Schillera (LiAlH<sub>4</sub>) jsme použili Red-Al<sup>®</sup> v THF. Zaznamenali jsme o 10 % vyšší výtěžek dioxanu **44**, tj. 60 %. Po izolaci jsme strukturu látky **44** ověřili NMR spektry, kde byl patrný typický signál primární alkoholické skupiny. V posledním kroku jsme alkohol **44** převedli na jodid **45** reakcí s jodem v přítomnosti PPh<sub>3</sub> a imidazolu. Hladká konverze alkoholu na jodid byla zřejmá jak z TLC analýzy reakční směsi, tak z posunu methylenové skupiny v <sup>1</sup>H NMR spektrech.

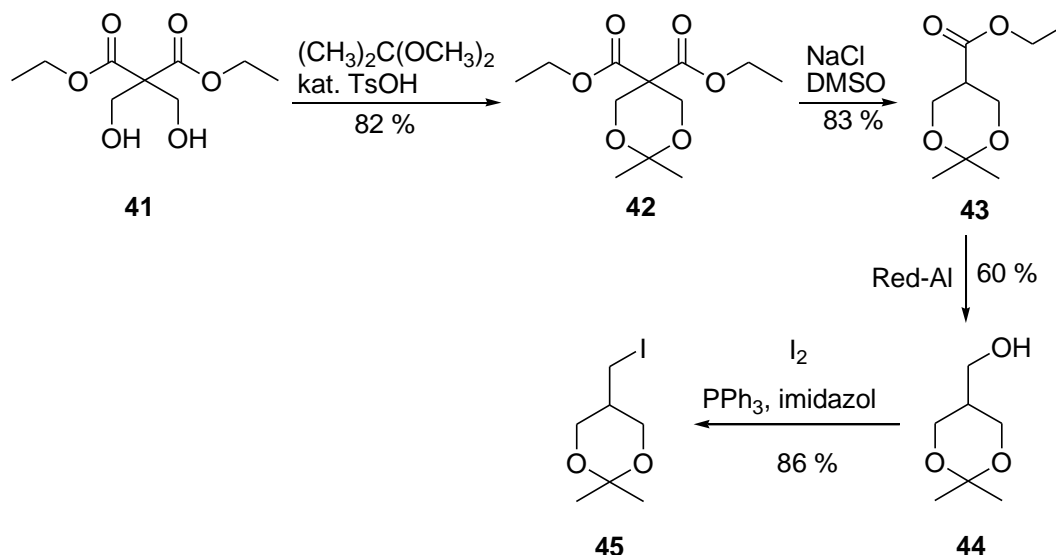


Schéma 33

Enoláty esterů **46** pak byly alkylovány jodidem **45**, který snadno podléhal nukleofilní substituci za vzniku esterů **47** (Schéma 34). V <sup>1</sup>H NMR spektrech látek **47** se objevily signály methylových (1.4 ppm) a methylenových skupin (4.0-3.5 ppm) substituovaného dioxanu.

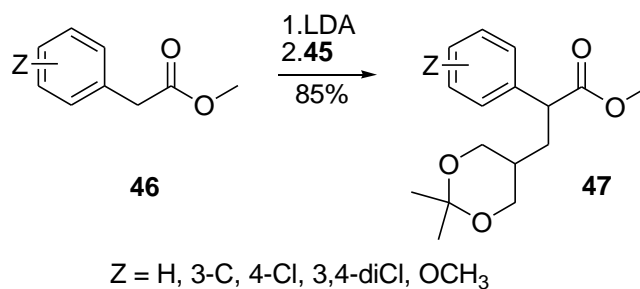


Schéma 34

Spontánní cyklizaci methylesterů **47** jsme očekávali již při odstranění chránící skupiny Dowexem 50 v MeOH/H<sub>2</sub>O. Požadované nasycené  $\delta$ -laktony **49** vznikaly, ovšem v poměru přibližně 1:1 s estery **48** (Schéma 35). Cyklizaci se nám úspěšně podařilo dokončit až po rozpuštění surové směsi produktů v MeCN a přidání Dowexu 50.

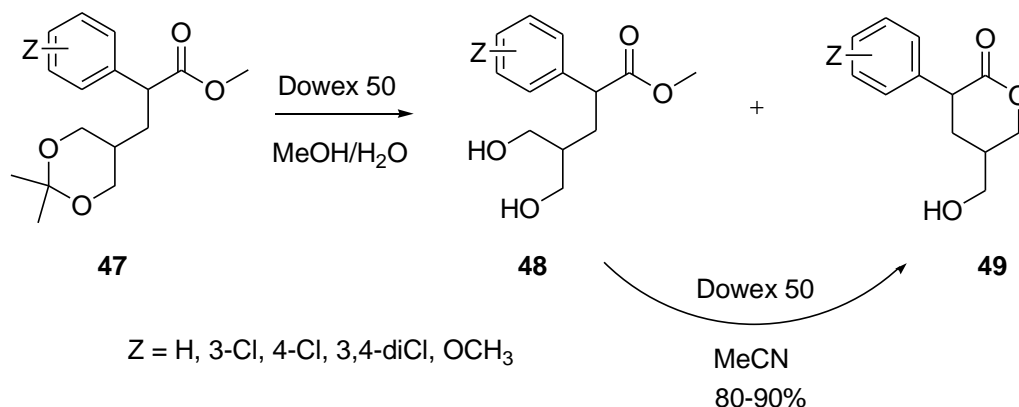


Schéma 35

Produkty jsme izolovali a vyčistili, a po charakterizaci nových látek <sup>1</sup>H NMR spektry jsme zavedli dvojnou vazbu do konjugace s laktonovou funkcí (Schéma 35). Před zavedením dvojně vazby bylo vzhledem k provedení (sekvence enolizace/zavedení PhSe/oxidace/*syn*-eliminace) nejprve potřeba ochránit hydroxylovou skupinu. Jako chránící skupina se osvědčil *tert*-butyldimethylsilyl (TBS), který jsme do substrátu zavedli po rozpuštění pyranonů **49** v suchém CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, přidání TBSCl, pyridinu a katalytického množství DMAP (Schéma 36), Schiller používal DMF a imidazol jako bázi, s obdobnými výtěžky, tj. 95 - 99%. Strukturu produktů **50** jsme ověřili dle <sup>1</sup>H NMR spekter kde byly patrné signály dvou diastereomerních nasycených laktonů (4.6-4.4, 3.6, 2.35-1.8 ppm) a charakteristické rezonance *tert*-butyldimethylsilylového zbytku (0.9, 0.1 ppm). Ochráněné substráty **50** byly deprotonovány působením LDA a vzniklé enoláty podrobeny reakcí s fenylselenenylbromidem. Vzniklé selenidy jsme rychle přečistili sloupcovou chromatografií

a bez další charakterizace (rozklad při delším působení světla a atmosféry) jsme je oxidovali *m*CPBA v CHCl<sub>3</sub>. Přechodně vzniklé selenoxidy podlehy za podmínek reakce spontánní *syn*-eliminací za vzniku nenasycených laktonů. Poté jsme odstranili ochrannou skupinu kyselou hydrolyzou ve směsi CH<sub>3</sub>COOH/H<sub>2</sub>O/THF 3:1:1. V <sup>1</sup>H NMR spektrech **51** se objevil typický signál vodíku dvojné vazby (dublet při 7.1 ppm), a signál vodíku volné hydroxylové skupiny (triplet při 4.2 ppm).

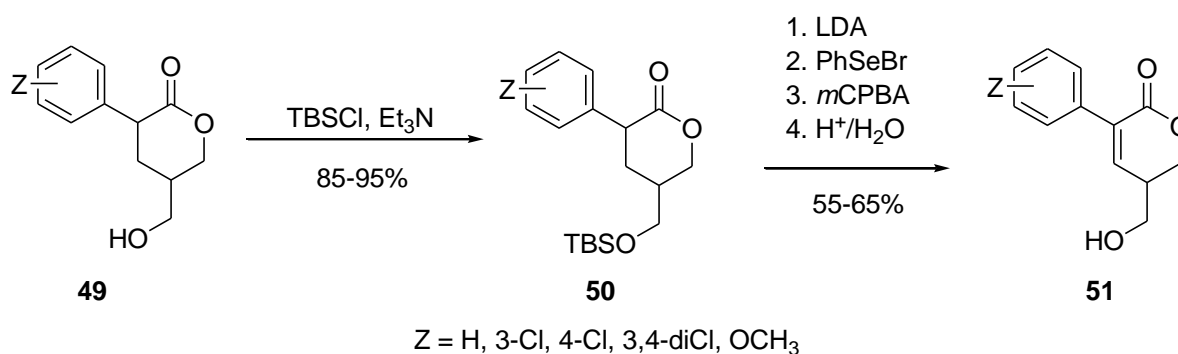


Schéma 36

V posledním kroku jsme v jednoduchém acylačním procesu připravili lipofilnější látky s esterovou skupinou, tj. 5-acyloxymethylpyranony **52**. Přehled struktur všech připravených derivátů ukazuje schéma 37.

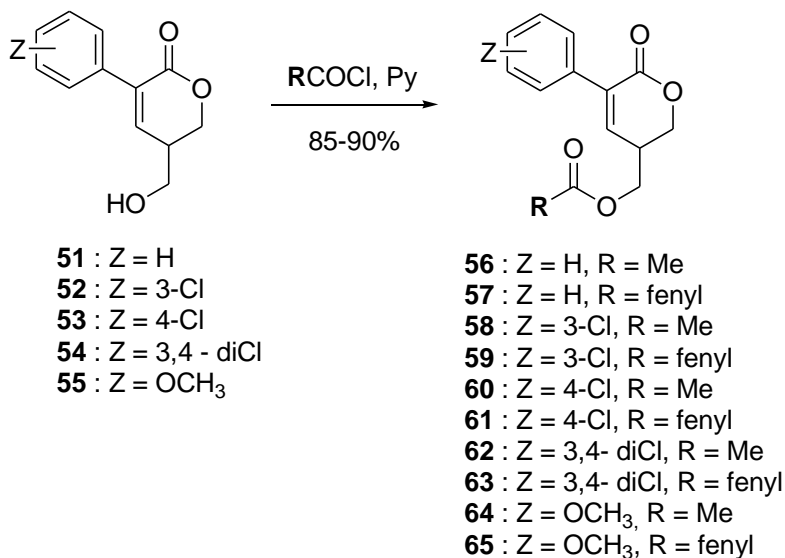


Schéma 37

Už Schiller zjistil<sup>53</sup>, že antifungálně jsou tyto pyranony neúčinné, proto se soustředíme na cytostatickou aktivitu. Připravené látky (Schéma 37) byly podrobeny screeningu na cytostatickou aktivitu na několika nádorových liniích (Tab. 1). Jednalo se

o buněčnou linii myší lymfocytické leukémie L1210 (ATCC CCL 219), buňky lidské akutní T lymfoblastoidní leukémie CCRF-CEM (ATCC CCL 219), buňky lidské promyeloidní leukémie HL-60 (ATCC CCL 240) a buněčnou linii karcinomu děložního čípku HeLa S3 (ATCC CCL 2.2)<sup>101</sup>. Buněčný nárůst byl kvantifikován pomocí MTT testu a výsledky jsou vyjádřeny v procentech nárůstu kontrolních buněk (bez testované látky) při koncentraci 10  $\mu\text{mol.l}^{-1}$  testované látky.

Tab. 1. Screening látek **51 – 65** na cytostatickou aktivitu

| Látka     | L1210     | HL-60     | HeLa S3   | CCRF-CEM  |
|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| <b>51</b> | 103       | 99        | 96        | 102       |
| <b>52</b> | 93        | 94        | 80        | 107       |
| <b>53</b> | 96        | 92        | 82        | 103       |
| <b>54</b> | 92        | 90        | 80        | 108       |
| <b>55</b> | 92        | 99        | 75        | 111       |
| <b>56</b> | 94        | 97        | 91        | 106       |
| <b>57</b> | 92        | 89        | 96        | 100       |
| <b>58</b> | 93        | 89        | 82        | 93        |
| <b>59</b> | 98        | 89        | 88        | 106       |
| <b>60</b> | 80        | 94        | 84        | 87        |
| <b>61</b> | 78        | 85        | 75        | <b>43</b> |
| <b>62</b> | <b>19</b> | <b>17</b> | <b>14</b> | <b>22</b> |
| <b>63</b> | <b>25</b> | <b>19</b> | <b>16</b> | <b>25</b> |
| <b>64</b> | 95        | 85        | 79        | 121       |
| <b>65</b> | 97        | 93        | 82        | 110       |

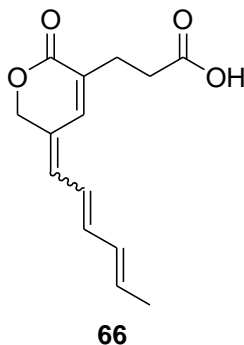
Většina testovaných látek nevykazovala signifikantní inhibiční aktivitu, ale látka **61** vykazovala určitou aktivitu při inhibici buněk CCRF-CEM a látky **62** a **63** vykazovaly aktivitu proti všem testovaným buňkám a buněčným liniím, proto byly tyto látky podrobeny dalšímu testování za účelem určení  $\text{IC}_{50}$  ( $\mu\text{mol.l}^{-1}$ ) těchto látek u jednotlivých linií, k nimž byla ještě přidána buněčná linie adenokarcinomu tlustého střeva HT-29 (ATCC CCL 218) (Tab. 2).

Tab. 2 Stanovení  $\text{IC}_{50}$  ( $\mu\text{mol.l}^{-1}$ ) látek **61**, **62** a **63**

| Látka     | L1210          | HL-60          | HeLa S3        | CCRF-CEM       | HT-29          |
|-----------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| <b>61</b> | -              | -              | -              | 7.1 $\pm$ 0.50 | 2.9 $\pm$ 0.18 |
| <b>62</b> | 7.3 $\pm$ 0.42 | 7.3 $\pm$ 0.44 | 6.8 $\pm$ 0.41 | 3.6 $\pm$ 0.26 | 2.5 $\pm$ 0.15 |
| <b>63</b> | 5.9 $\pm$ 0.35 | 6.1 $\pm$ 0.36 | 6.7 $\pm$ 0.40 | 4.5 $\pm$ 0.27 |                |

## 3.2 Syntéza gelastatinu založená na Pd-katalyzované karbonylaci

V první fázi výzkumu možné syntetické cesty jsme se na základě struktury cílové látky **66** rozhodli využít možnosti Pd-katalyzované karbonylativní laktonizace homopropargylových alkoholů. Vzhledem k významné biologické aktivitě gelastatinů<sup>47</sup> nebylo smyslem této syntézy pouhé získání cílové látky, ale i syntéza dalších analog gelastatinu.



### 3.2.1 Návrh syntézy založený na Pd-katalyzované karbonylaci

Z retrosyntetického rozboru (Schéma 38) vyplývá, že po odpojení čtyřuhlíkatého fragmentu v alkyldenovém postranním řetězci dojdeme k laktonu **A**, který byl rovněž meziproduktem syntézy publikované Leem<sup>64</sup>. Úpravou oxidačního stupně karboxylu v postranním řetězci vznikne lakton **B**. Odstranění CO fragmentu z molekuly **B** je zřejmý klíčový krok syntézy, tzn. Pd-katalyzovaná karbonylativní laktonizace prekursoru **C**. Synton **C** získáme z látky **D** pomocí sekvence hydroaluminace-jodace. Jednoduchý enynový alkohol **D** pak lze připravit pomocí Sonogashirova couplingu pent-4-yn-1-olu s látkou **E**, jejíž oba stereoizomery je možné získat *trans*-hydroaluminací/jodací resp. *cis*-hydrostannylací/jodací z částečně resp. úplně ochráněného but-2-yn-1,4-diolu. Synton **E** byl již dříve v naší skupině použit Fákovou<sup>80</sup> při totální syntéze uncininu a Schillerem<sup>102</sup> při syntéze derivátů podolaktonů.



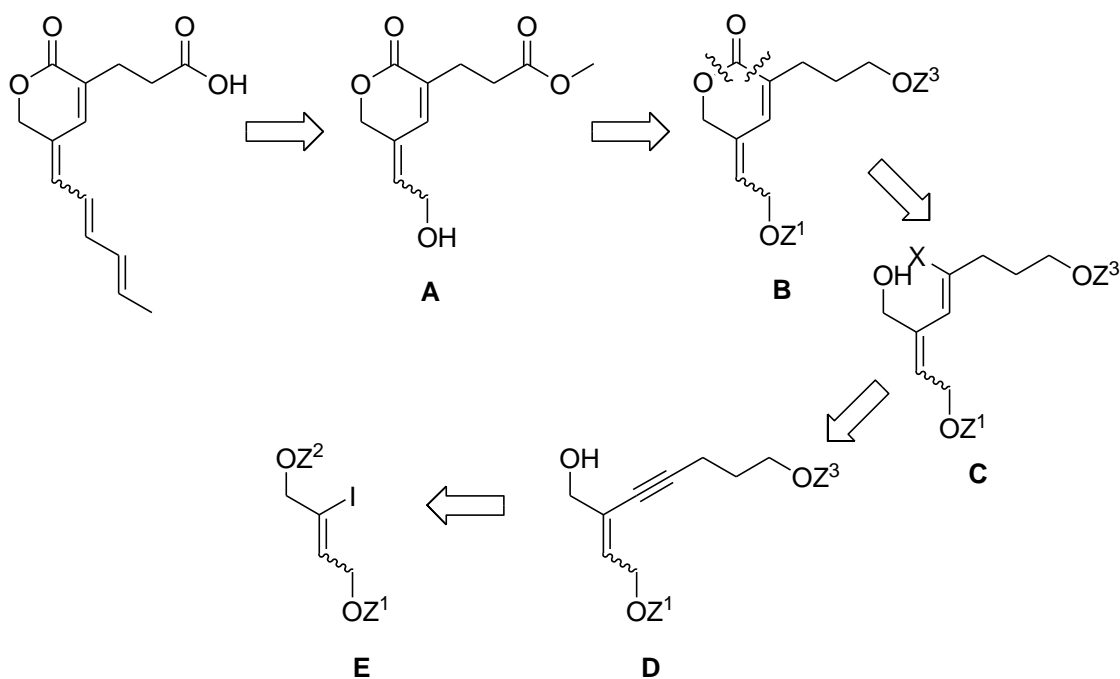


Schéma 38

### 3.2.2 Příprava (*E*) a (*Z*)-2-iodobut-2-en-1,4-diolů (syntony typu **E**)

Výchozí látkou byl komerčně dostupný but-2-yn-1,4-diol. Pro následnou *trans*-hydroaluminaci jsme museli provést ochránění jedné hydroxylové skupiny jako THP etheru. K výchozí látce **67** jsme přidávali DHP za katalýzy PPTS. Podle očekávání jsme vždy získali směs výchozí látky, požadovaného produktu **68a** a bis-THP etheru **68b** v poměru 1:2:1 (Schéma 39). Snaha ovlivnit tento poměr teplotou reakce, dobou přidávání DHP nebo koncentrací roztoku byla marná<sup>103</sup>.

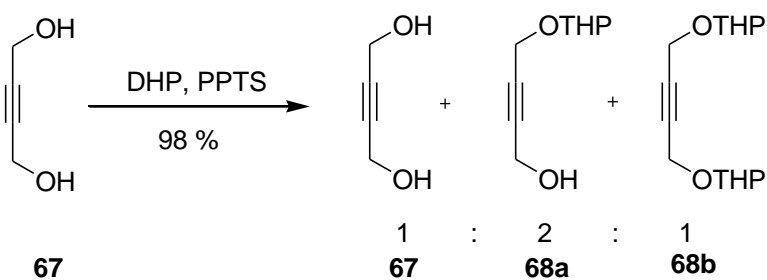


Schéma 39

Z toho důvodu jsme jako výchozí látku použili propargylalkohol, jehož hydroxylová skupina byla ochráněna jako tetrahydropyranylether (**69**). Následovala reakce s BuLi za vytvoření acetylidového aniontu, jehož reakcí s paraformaldehydem<sup>104</sup> vznikl 4-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)but-2-yn-1-ol v celkovém výtěžku 80 % (Schéma 40).

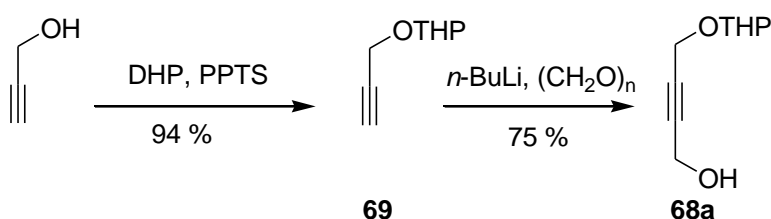


Schéma 40

Dalším krokem byla stereoselektivní hydroaluminace, natrium-bis(2-methoxyethoxy)aluminiumhydridem (Red-Al<sup>®</sup>), za vzniku pětičlenného cyklického intermediátu **70**, jehož jodace vedla ke vzniku požadovaného (*Z*)-3-jodo-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)-but-2-en-1-olu<sup>105</sup> **71** ve výtěžku 61 % (Schéma 41).

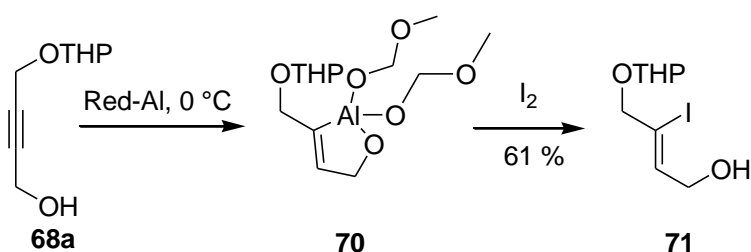
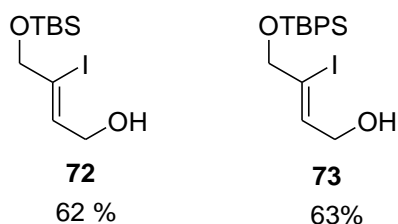


Schéma 41

Vzhledem k pozdějším problémům při odstraňování chránících skupin (*vide infra*) byly standardním způsobem připraveny i další (*Z*)-2-iodobut-2-en-1,4-dioly, kde hydroxyl na C(1) byl chráněn *tert*-butyldimethylsilylovou<sup>106</sup> (**72**) nebo *tert*-butyldifenylsilylovou<sup>107</sup> (**73**) skupinou.



Pro další reakce, tj. Sonogashirovy couplingy, bylo nutné ochránit i druhou hydroxylovou skupinu\*. Celkem jsme k tomuto účelu použili čtyři různé chránící skupiny. Jednalo se o *tert*-butyldimethylsilylovou (**74**), *tert*-butyldifenylsilylovou (**75**), tetrahydropyranolovou (**76**) a *para*-methoxybenzylovou (**77**, **78**) skupinu, tzn. bylo připraveno pět různě chráněných 2-iodobut-2-en-1,4-diolů (Schéma 42) typu **E** (Schéma 37).

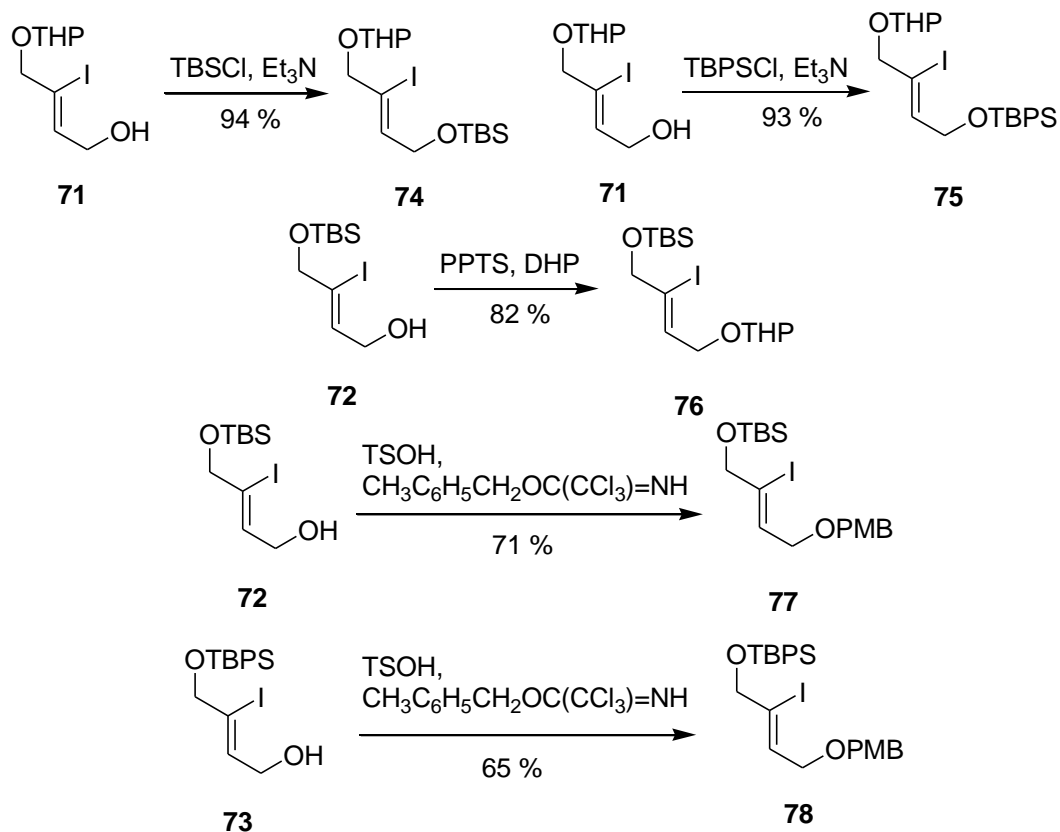


Schéma 42

Pro přípravu syntonu s opačnou konfigurací na dvojné vazbě bylo nutné provést *cis*-adici na trojnou vazbu. Nejdříve jsme ochránili oba hydroxyly but-2-yn-1,4-diolu (**67**) jako *tert*-butyldimethylsilylery s výtěžkem 95 % požadovaného 1,4-bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)but-2-ynu<sup>105</sup> **79** (Schéma 43).

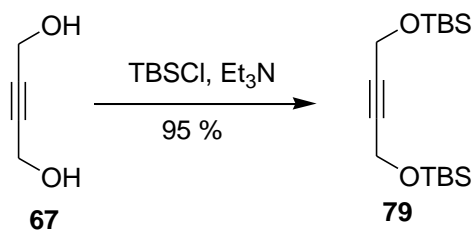


Schéma 43

\* Coupling s vinyliodem **71** poskytoval pouze 5% výtěžek

Bohužel, při následující katalytické adici tributylcínhydridu na trojnou vazbu docházelo ke vzniku stereoizomerů **80a** a **80b**, které jsme nebyli schopni chromatograficky rozlišit (Schéma 44). Identifikovali jsme je podle dvou různých signálů pro vodík dvojné vazby v  $^1\text{H}$  NMR spektrech. Příčinou vzniku obou izomerů je zřejmě participace etherové skupiny při adici hydridu palladia na trojnou vazbu, případně nekatalyzovaná adice  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ . Výsledek jsme pozorovali i v případě tetrahydropyranových chránících skupin (**68b**).

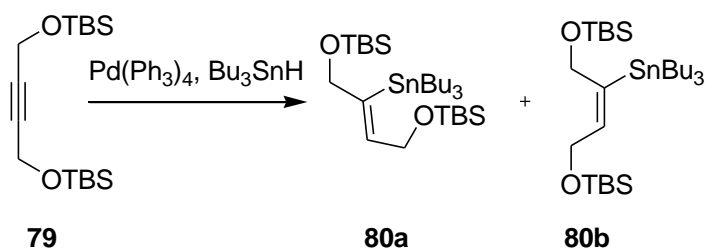


Schéma 44

Z toho důvodu byla chránící skupina změněna na acetylovou (**81**, Schéma 45), neboť acetylace snižuje elektronovou hustotu etherově vázaného kyslíku, a tím minimalizuje jeho schopnost participovat. Pak následovala adice tributylcínhydridu na trojnou vazbu katalyzovaná  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  v THF a poté, co TLC ukázalo vymizení výchozí látky byl do roztoku přidán pevný jod, který jako elektrofil vytěsnil cín za vzniku požadovaného produktu. V  $^1\text{H}$  NMR spektru této látky byl pouze jeden signál vodíku dvojné vazby, jenž odpovídal (*E*)-1,4-bis(acetoxy)-2-jodbut-2-enu<sup>108</sup> **83** (Schéma 45). Reakce poskytovala 94 % výtěžek.

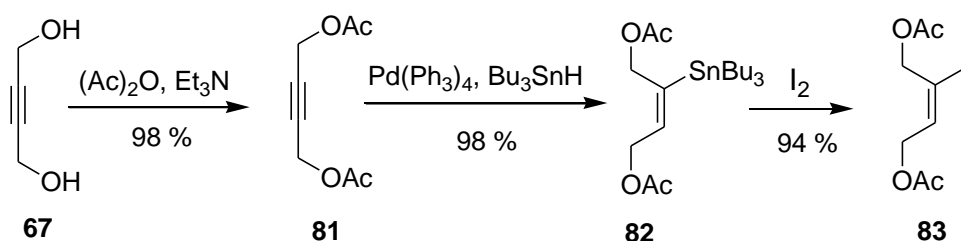


Schéma 45

Pro další reakce bylo nutné zavést do molekuly jinou chránící skupinu neboť je známo, že allylové acetáty reagují s  $\text{Pd}^0$  za vzniku  $\eta^3$ -komplexů<sup>109</sup>. Provedli jsme proto odchránění hydroxyků<sup>110</sup> pomocí roztoku  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ve směsi methanol/voda 34:5 (Schéma 46).

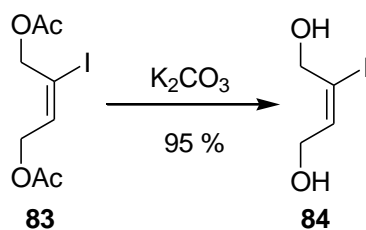


Schéma 46

Poté následovalo ochránění hydroxylů jako THP etherů. Ačkoli Schiller<sup>53</sup> uvádí, že tato reakce katalyzovaná PPTS probíhá velmi rychle a snadno i za laboratorní teploty, diol **84** vyžadoval teplotu 45 °C po dobu 4 hodin (Schéma 47).

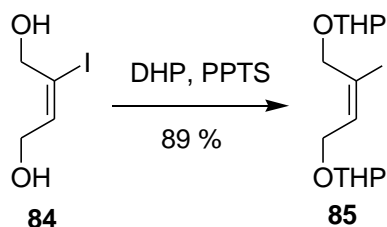


Schéma 47

### 3.2.3 Příprava enynů typu D

Dalším krokem vyplývajícím z retrosyntetického rozboru byl Sonogashirův coupling připravených jodalkenu typu **E** s pent-4-yn-1-olem. V obecné podobě je Sonogashirův coupling reakce terminálních alkynů s arylovým nebo vinylovým halogenidem v přítomnosti palladia jako katalyzátoru, mědi (I) jako kokatalyzátoru a aminu jako báze<sup>111</sup> (Schéma 48). Většinou vyžadují bezvodé prostředí a inertní atmosféru, ale v poslední době byly vyvinuty podmínky, u nichž to není nutností<sup>112</sup>.

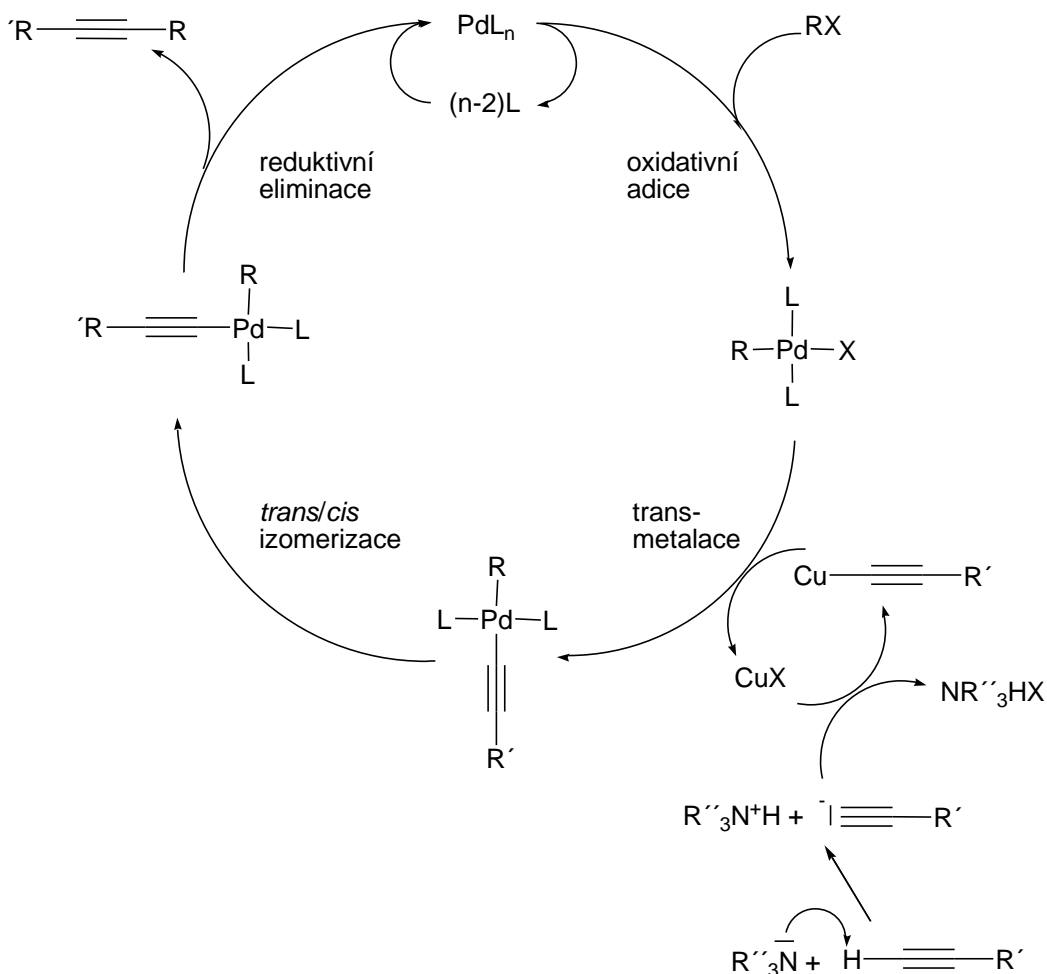


Schéma 48

Nejdříve jsme vyzkoušeli coupling s jodalkenem **71** jehož hydroxylová skupina na C(4) byla volná. Vzhledem k neuspokojivému výsledku (5 %) jsme dále použili *tert*-butyldimethylsilylový derivát **74**\*. Výtěžek látky **86** byl poté 59 %. Dále jsme zkusili změnu ligandu katalyzátoru a nakonec změnu báze. Variací podmínek<sup>113</sup> (Tab. 3) jsme tak dospěli k téměř kvantitativnímu výtěžku (96 %) (Schéma 49). U dalších jodalkenů typu **E** jsme získali podobné výtěžky (Tab. 4), pouze v případě látky **88** byl výtěžek 60 %, což připisujeme sterickému bránění reakce velkou chránicí skupinou. Kromě nechráněného pent-4-yn-1-olu jsme později ke couplingům použili i 5-(methoxymethoxy)pent-1-yn u něhož jsme dostali obdobné výtěžky produktů **87** a **90** (Schéma 50) (Tab. 4).

\* V obou případech byl katalyzátorem  $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ , bázi  $\text{Et}_3\text{N}$  a rozpouštědlem MeCN

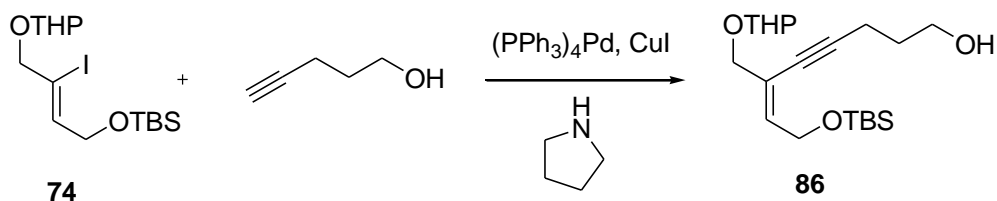


Schéma 49

Tab. 3 Podmínky Sonogashirova couplingu pro substrát **74**

| čas (hodiny) | katalyzátor   | rozpuštědlo       | teplota (°C) | báze              | výtěžek (%) |
|--------------|---|-------------------|--------------|-------------------|-------------|
| 3            | (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> PdCl <sub>2</sub>          | MeCN              | 25           | Et <sub>3</sub> N | 59          |
| 3            | (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> PdCl <sub>2</sub>          | MeCN              | 60           | Et <sub>3</sub> N | 73          |
| 3            | (TFP <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> PdCl <sub>2</sub>          | MeCN              | 60           | Et <sub>3</sub> N | 60          |
| 3            | ((BifenylCy <sub>2</sub> )P) <sub>2</sub> PdCl <sub>2</sub> | MeCN              | 60           | Et <sub>3</sub> N | 65          |
| <b>0,15</b>  | <b>(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Pd</b>                      | <b>pyrrolidin</b> | <b>25</b>    | <b>pyrrolidin</b> | <b>96</b>   |

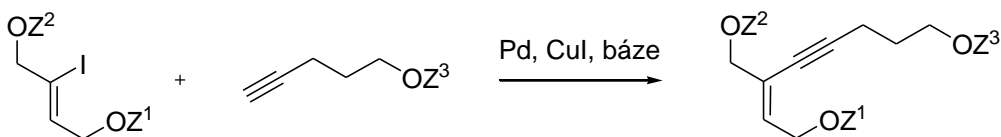


Schéma 50

Tab. 4 Aplikace vyvinutých podmínek na substráty **75 - 78**

| vých.látka | produkt   | Z <sup>1</sup> | Z <sup>2</sup> | Z <sup>3</sup> | výtěžek |
|------------|-----------|----------------|----------------|----------------|---------|
| <b>75</b>  | <b>88</b> | TBPS           | THP            | H              | 60%     |
| <b>76</b>  | <b>90</b> | THP            | TBS            | MOM            | 93%     |
| <b>77</b>  | <b>87</b> | PMB            | TBS            | MOM            | 76%     |
| <b>78</b>  | <b>89</b> | PMB            | TBPS           | H              | 74%     |

### 3.2.4 Odstraňování chránících skupin

Pro další krok, stereoselektivní hydroaluminaci, bylo nutné selektivně odstranit chránící skupinu Z<sup>2</sup> (Schéma 51).

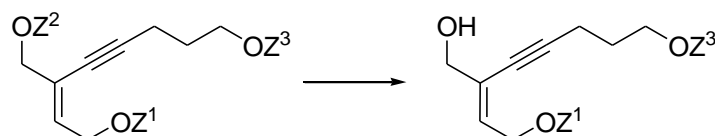


Schéma 51

Vzhledem k pěti již dříve připraveným derivátům (*vide supra*) bylo nutné najít podmínky k ochraně hydroxyly  $Z^2$  u každého z nich. Prvním byla látka **86** (Schéma 52). Je známo několik metod pro selektivní odstranění tetrahydropyranylu v přítomnosti *tert*-butyldimethylsilylové skupiny. První, na kterou jsme zaměřili, byla reakce látky s nadbytkem  $MgBr_2$  v etherickém roztoku při laboratorní teplotě, ovšem výtěžek pouhých 28 % nebyl uspokojivý. Ani záměna za  $ZnBr_2$  nepřinesla podstatné zlepšení<sup>114</sup>. Dalším pokusem byla metoda podle Shibasakiho a Ogawy<sup>115</sup>. K ochraně dochází použitím dimethylaluminium chloridu v dichlormethanu při  $-25\text{ }^\circ\text{C}$ , v případě substrátu **86** byl výsledek opět neuspokojivý (25 %). Poslední vyzkoušenou metodou byla reakce látky v ethanolu s 1% PPTS při laboratorní teplotě<sup>116</sup>. Reakce byla ukončena v okamžiku, kdy začalo docházet k hydrolyze *tert*-butyldimethylsilylu. Výtěžek diolu **91** byl 60 %.

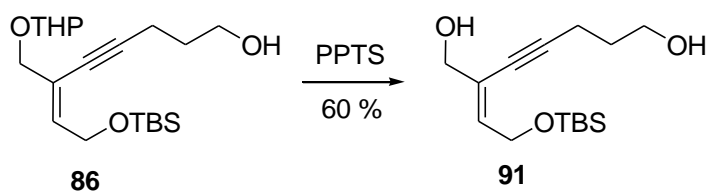


Schéma 52

U derivátu **87** byla odstraněna *tert*-butyldimethylsilylová chránící skupina pomocí KOH v MeOH za vzniku derivátu **92** ve výtěžku 80 % (Schéma 53).

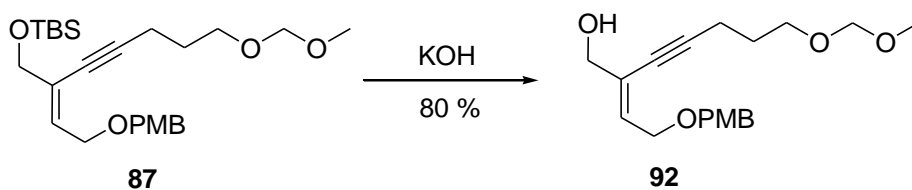


Schéma 53

V případě derivátu s robustnější *tert*-butyldifenylsilylovou skupinou (**88**) probíhalo odstranění tetrahydropyranylu v methanolu s 10 % *p*-TSOH po dobu tří hodin s výtěžkem 88 % požadovaného produktu **93** (Schéma 54).



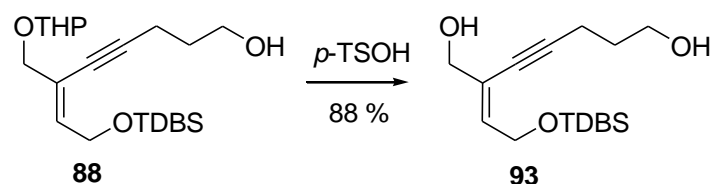


Schéma 54

U látky **89** bylo nutné odstranit *tert*-butyldifenylsilylovou chránící skupinu v přítomnosti *p*-methoxybenzylu. Reakce byla provedena v methanolu působením KOH při 45 °C, s výtěžkem 87 % požadovaného produktu **94** (Schéma 55)<sup>117</sup>.

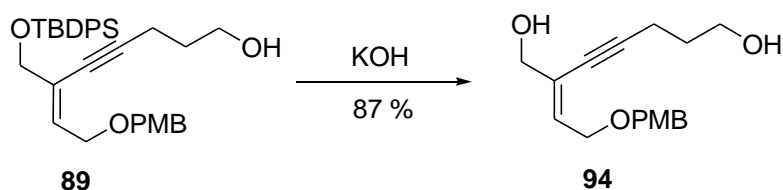


Schéma 55

Vzhledem k tomu, že látky **86** - **94** jsou pouze deriváty (*E*)-3-(hydroxymethyl)okt-2-en-4-yn-1,8-diolu (**95**) s různými chránícími skupinami, byli tyto látky charakterizovány pouze <sup>1</sup>H NMR spektry, pro účely charakterizace plnou sadou spekter byl připraven triol **95** (schéma 56).

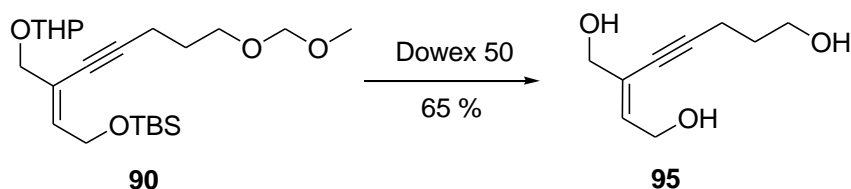


Schéma 56

### 3.2.5 Hydroaluminace

Při tomto kroku jsme vycházeli z publikace Ma a kol. o hydroaluminaci homopropargylových alkoholů<sup>83</sup>, v níž Ma uvádí možnost hydroaluminace látek s arylovým či alkylovým řetězcem v poloze  $\delta$  vůči hydroxyly. Jako hydroalumináčnÍ činidlo jsme použili Red-Al<sup>®</sup> a modelovou výchozí látkou pro naše pokusy byl snadno dostupný 6-fenylhex-5-yn-3-ol\* **96**. Tuto látku jsme nejdříve nechali reagovat s Red-Alem<sup>®</sup> za varu v THF a následnou jodolýzou vzniklého produktu jsme získali (*Z*)-6-jodo-6-fenylhex-5-en-3-ol<sup>82</sup> **97** ve výtěžku 77 % (Schéma 57).

\* Velmi podobnou látku použil Ma a kolektiv

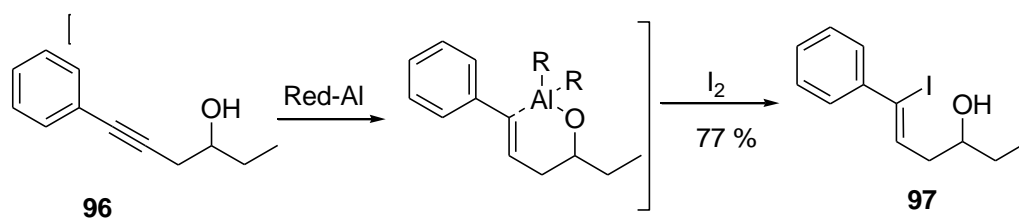


Schéma 57

Dále jsme vyvinuli podmínky<sup>82</sup> vhodné pro Pd-katalyzovanou karbonylativní laktonizaci substrátu **97** za vzniku požadovaného laktonu **98** (Schéma 58) (Tab. 5).

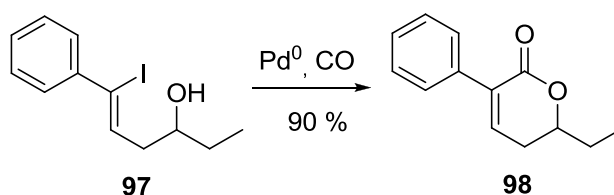


Schéma 58

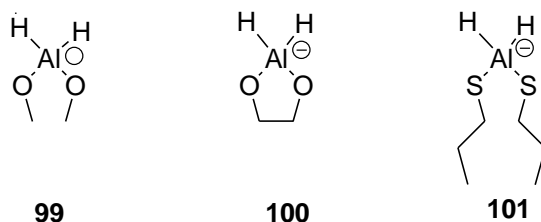
Tab. 5 Podmínky karbonylativní laktonizace substrátu **97**

| rozpuštědlo | teplota (°C) | čas (h)  | katalyzátor   | výtěžek           |
|-------------|--------------|----------|---|-------------------|
| DMF         | 60           | 3        | PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                    | stopa             |
| MeCN        | 60           | 3        | PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                    | 0                 |
| benzen      | 60           | 3        | PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                    | stopa             |
| MeOH        | 100          | 24       | PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                    | 1/8 <sup>a</sup>  |
| DMF         | 70           | 21       | PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                    | 66                |
| EtOH        | 70           | 18       | PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                    | 1/25 <sup>a</sup> |
| EtOH        | 70           | 18       | Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub> , TFP                                | 1/25 <sup>a</sup> |
| benzen      | 70           | 18       | PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                    | 2/3 <sup>a</sup>  |
| MeCN        | 70           | 18       | PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                    | 1/4 <sup>a</sup>  |
| <b>EtOH</b> | <b>70</b>    | <b>9</b> | <b>Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>, (bifenylyl-2-yl)Cy<sub>2</sub>P</b> | <b>90</b>         |

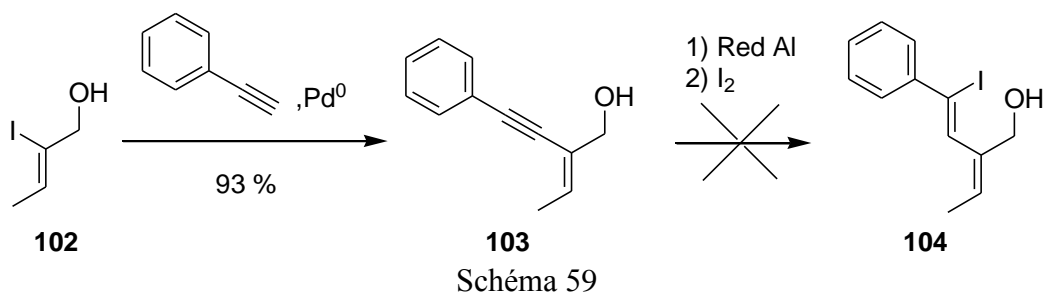
<sup>a</sup> poměr výchozí látka/produkt určený dle NMR

Poté jsme přistoupili k hydroaluminaci prekursoru pro gelastatin **91**, ale pokud jsme danou látku dvě hodiny zahřívali k varu v THF s hydroaluminačním činidlem, docházelo k destrukci molekuly a při nižších teplotách nedocházelo k žádné reakci. Během těchto pokusů jsme měnili chránící skupiny (**92**, **93**, **94** *vide supra*), ale nevedlo to k žádnému zlepšení. Dále jsme se pokusili modifikovat hydroaluminační činidlo<sup>118</sup>, neboť delší oxyalkylové řetězce v molekule činidla mohly být příčinou sterického bránění reakce.

Připravili jsme tak tři deriváty *in situ* reakcí  $\text{LiAlH}_4$  buď s dvěma ekvivalenty  $\text{MeOH}$  (**99**), jedním ekvivalentem ethylenglykolu (**100**) nebo dvěma ekvivalenty propanthiolu (**101**), a všechny s úspěchem použili na 6-fenylhex-5-yn-3-ol, ale žádný z nich nebyl vhodný pro hydroaluminaci látek **91 - 94**.



Dalšími experimenty jsme chtěli ověřit vliv substituce na propargylovém uhlíku (**103**). Enynový alkohol **103** byl připraven pomocí Sonogashirova couplingu fenylacetyleny a látky **102**<sup>119</sup>. Ani v tomto případě hydroaluminace neprobíhala, což jasně dokázalo i negativní vliv substituce v propargylové poloze (Schéma 59). Poté jsme definitivně ustoupili od této strategie.



### 3.2.6 Sonogashirův coupling methyl-pent-4-ynoátu a příprava dibromderivátu

Po neúspěchu hydroaluminací reakce jsme se rozhodli pro přípravu alternativního syntonu, vhodného pro Pd-katalyzovanou karboxylativní laktonizaci **G**. K této látce lze dospět pomocí *trans*-adiční reakce  $\text{Br}_2$  na trojnou vazbu syntonu **F**, ke které dospějeme Sonogashirovým couplingem methyl-pent-4-ynoátu na již připravený prekursor typu **E**. Na rozdíl od původní strategie (Schéma 37) není v tomto případě nutné upravit oxidační stupeň terminálního uhlíku v postranním řetězci, tzn. synton již obsahuje karboxylovou funkci přírodní látky (Schéma 60).

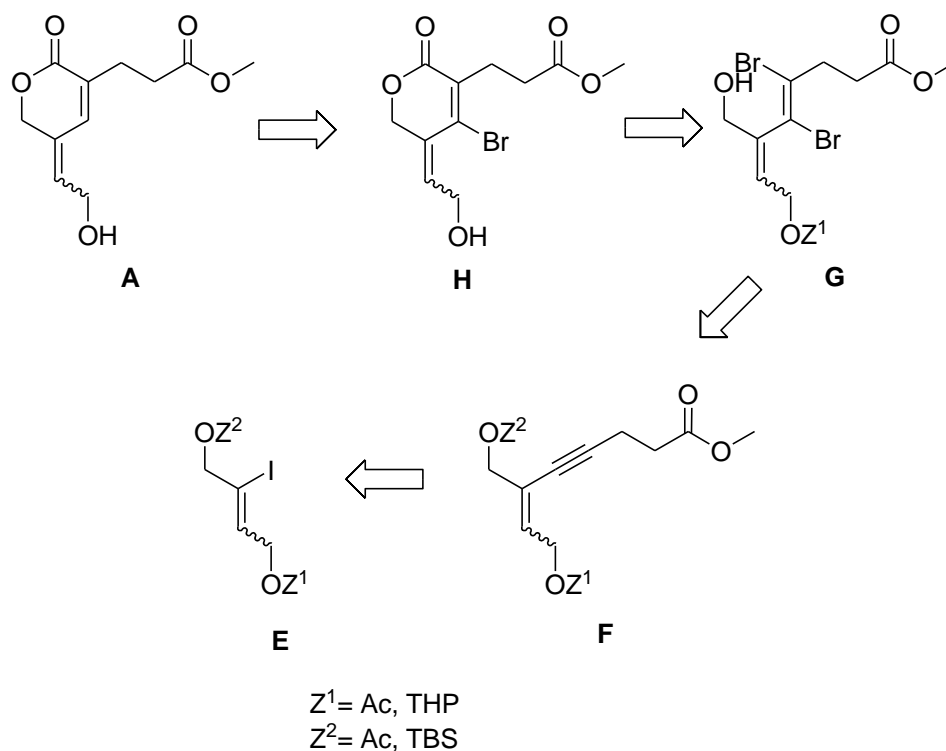


Schéma 60

Nejdříve jsme z komerčně dostupné pent-4-ynové kyseliny připravili methyl-pent-4-ynoát (**105**)<sup>120</sup> a poté jsme při Sonogashirově reakci využili podmínek, vyvinutých pro analogické reakce pent-4-yn-1-olu. Naneštěstí se ukázalo, že jsou zcela nevhodné pro methyl-pent-4-ynoát **105**. Pro tyto reakce jsme pak použili jako rozpouštědlo DMF, katalyzátor  $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ , kokatalyzátor CuI a jako bázi  $\text{Et}_3\text{N}$ . Při použití diacetylderivátu **83** byl výtěžek jen 28 %, po použití  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  jako rozpouštědla výtěžek stoupl na 35 %. Při použití stejných podmínek pro substrát **85** jako výchozí látku jsme získali 55 % produktu a pokud jsme použili (*E*)-vinyljodid **76** a rozpouštědlo  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , byl výtěžek 80 % (Schéma 61).

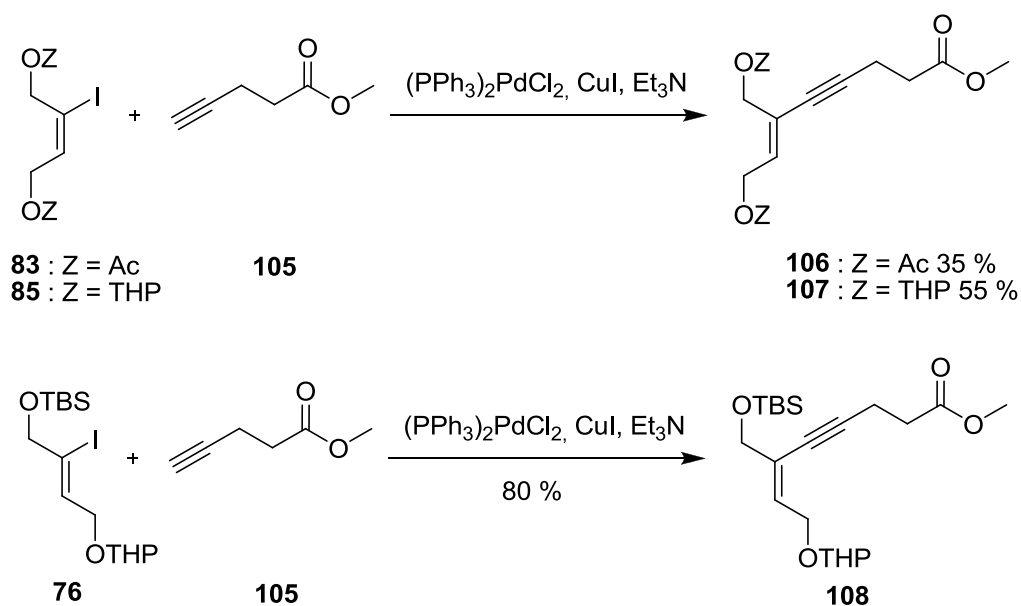


Schéma 61

Dalším krokem byla adice bromu na trojnou vazbu, prováděná působením pyridinium perbromidu, ale výtěžek pouhých 28 % byl neuspokojivý (Schéma 62).

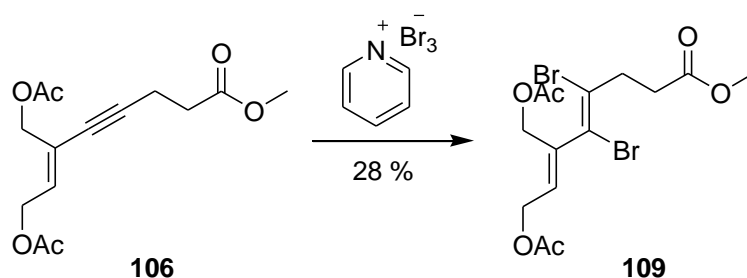


Schéma 62

I přes malý výtěžek předchozí reakce jsme provedli několik zkušebních Pd-katalyzovaných karbonylativních laktonizací za různých podmínek zahrnujících změny rozpouštědla, katalyzátoru a tlaku CO, ale vždy jsme získali pouze výchozí látku. Poté jsme tuto syntetickou cestu opustili (Schéma 63).

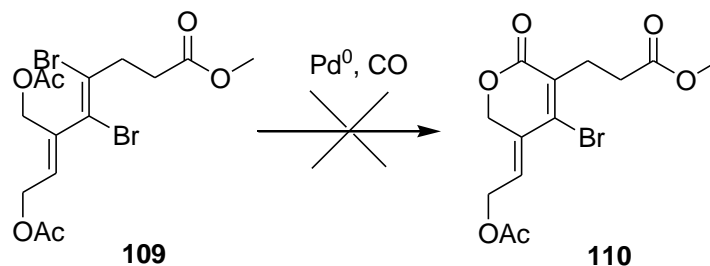


Schéma 63

### 3.2.7 Možnost využití adice tributylcínhydridu

Další z možností, která mohla vést k přípravě dalšího možného syntonu **J** (Schéma 64) vhodného pro karbonylativní laktonizaci, bylo využití katalytické *cis*-adice tributylcínhydridu na trojnou vazbu již připraveného prekursoru **F** za vzniku vinylstannanu **I**. Poté by následovala výměna cínu za jod a vzniklou látku **J** by bylo možné karbonylovat na produkt **A** (Schéma 38).

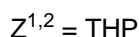
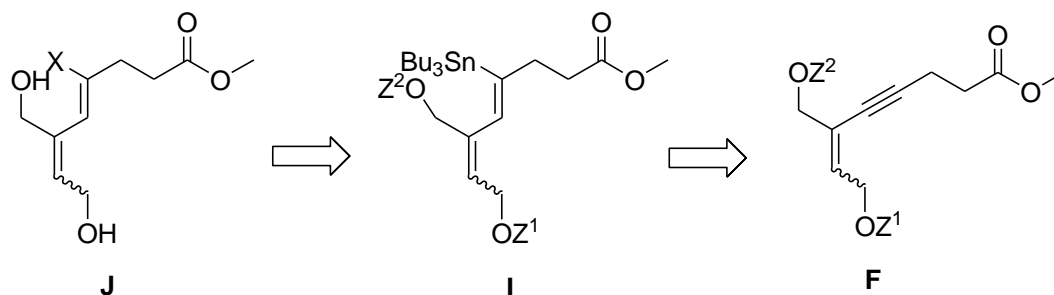


Schéma 64

Adice tributylcínhydridu mohou být katalyzovány transičními kovy<sup>121</sup>, Lewisovými kyselinami<sup>122,123</sup> nebo radikálově<sup>118</sup>. V případě použití palladia jako katalyzátoru jsou to prakticky výhradně *cis*-adice, pokud použijeme Lewisovy kyseliny, dostáváme regio- a stereo- selektivní *trans*-adice a v případě radikálových reakcí dochází spíše ke vzniku *trans*-adičních produktů. Jako první jsme zvolili *trans*-adici  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  iniciovanou AIBN, avšak ani při několikahodinovém varu v benzenu či toluenu nedocházelo ke změně výchozí látky **107**. Podobná situace se opakovala při použití  $\text{ZrCl}_4$ , kdy jsme z reakční směsi též zpětně získali pouze výchozí látku. Jiná byla situace při použití Pd, kde naše dřívější pokusy (kap. 3.2.2) dokazovaly poměrně značný vliv hydroxyly na regio- a stereoselektivitu adice tributylcínhydridu. I když se dal předpokládat jiný průběh (*vide infra*), chtěli jsme prozkoumat možnost vzniku šestičlenného cyklu a tedy potenciálně *trans*-adičního produktu **111** (Schéma 65)<sup>124</sup>.

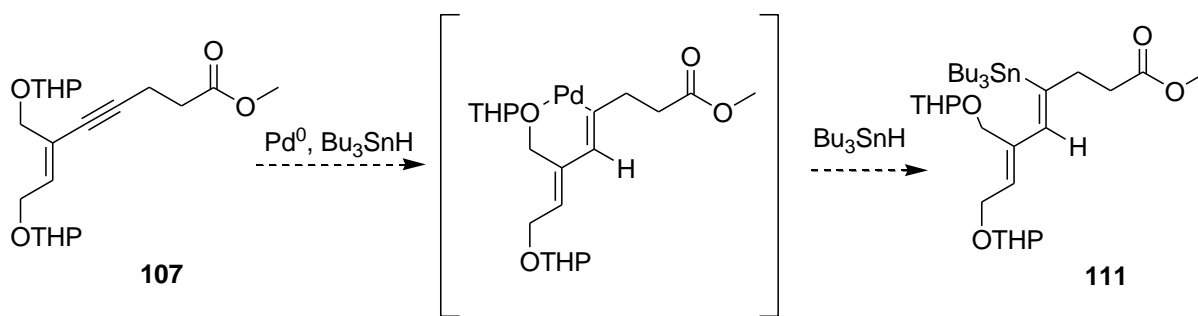


Schéma 65

Reakce však měla jiný (pravděpodobnější) průběh, neboť docházelo k *cis*-adici, při níž vznikal termodynamicky výhodnější pětičlenný cyklický intermediát (Schéma 66). Struktura produktu **112** jasně vyplynula z  $^1\text{H}$  NMR, ve kterém se vyskytoval triplet vodíku dvojně vazby při 5.21 ppm namísto singletu, který bychom očekávali v případě látky **111**. Vzhledem ke zjištěným skutečnostem jsme se rozhodli v dalších adicích tributylcínhydridu nepokračovat.

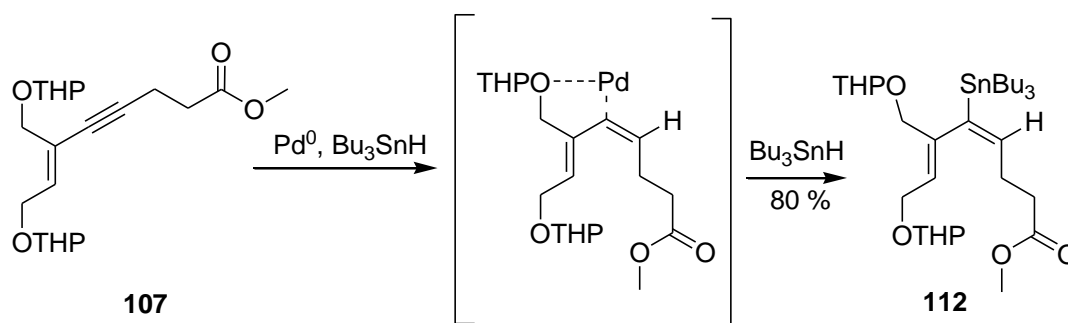


Schéma 66

### 3.2.8 Příprava esteru (*Z*)-2-brom-5-methoxy-5-oxopent-1-enylboronové kyseliny

Variantou předchozího postupu, z něhož vyplývala nutnost přípravy syntonu **J** (Schéma 64) byla reakce syntonu **E** a syntonu **K**, který připravíme bromoborací z látky **L** (Schéma 67).

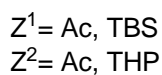
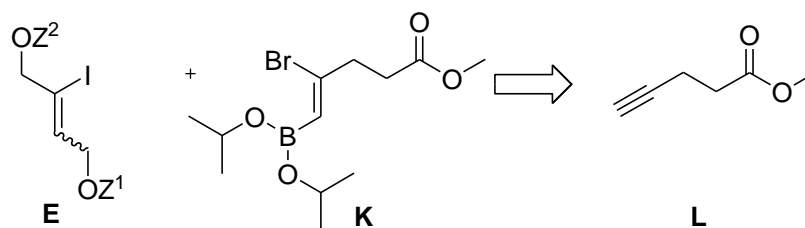


Schéma 67

Po neúspěchu s Pd-katalyzovanou karbonylativní laktonizací u látky **109** jsme se nejdříve rozhodli pro tuto reakci u bromderivátu modelové snadno dostupné látky obdobné struktury (viz. látka **97** a schéma 58). Karbonylativní laktonizace tohoto bromderivátu **113** opět proběhla úspěšně s výtěžkem 77 % (Schéma 68).

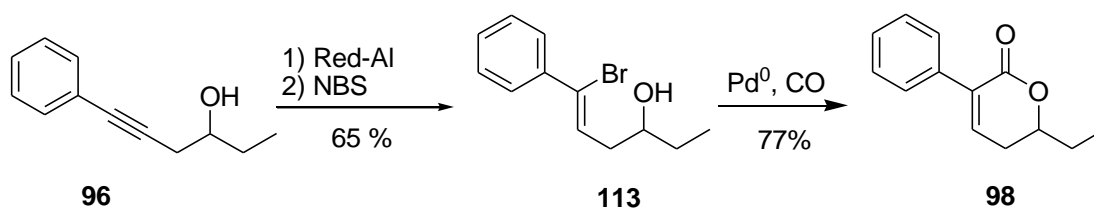


Schéma 68

K přípravě syntonu **K** jsme se rozhodli využít podmínek podle Wang, což je bromoborace trojné vazby pomocí BBr<sub>3</sub> a následná tvorba esteru boronové kyseliny reakcí s alkoholem. Wang tuto sekvenci úspěšně uplatnil u hex-1-ynu, nicméně my jsme k požadované látce nedospěli (Schéma 69)<sup>125</sup>.

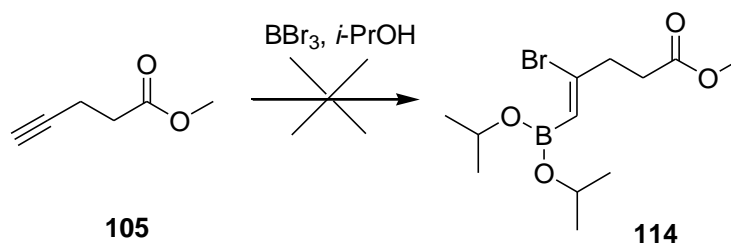


Schéma 69



### 3.3 Syntéza gelastatinu založená na (Z)-dimethyl-2-(jodmetylen)pentandioátu

Další možnou variantou přípravy gelastatinu je příprava dvou syntonů **E** a **M**, po jejichž spojení následuje cyklizace látky na požadovaný produkt. Synton **E** byl připraven během předešlých syntéz, synton **M** je v principu připravitelný z již popsaného dimethyl-2-(hydroxymethylen)glutarátu<sup>126</sup> (Schéma 70).

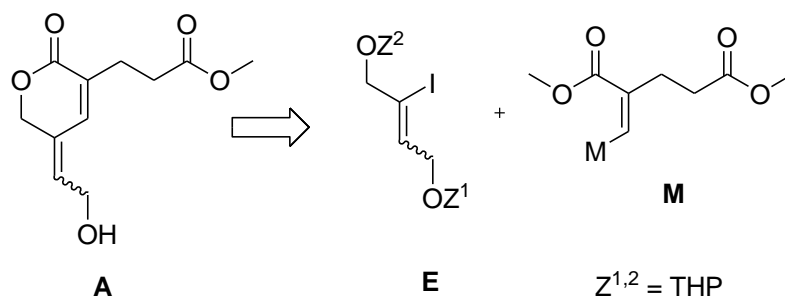


Schéma 70

#### 3.3.1 Příprava (Z)-dimethyl-2-(hydroxymethylen)pentandioátu

Tato látka už byla připravená Biggsem a Sykesem<sup>126</sup>. Jednalo se o zkříženou Claisenovu kondenzaci, při které byl pomocí sodíku generován anion dimethyl-glutarátu **115**, který měl podlehnout kondenzaci s ethyl-formiátem (**116**) (Schéma 71). Přes veškerou snahu ani několikeré opakování reakce s přesným dodržením podmínek nevedlo k požadované látce, pouze jsme získali nedělitelnou směs mnoha produktů.

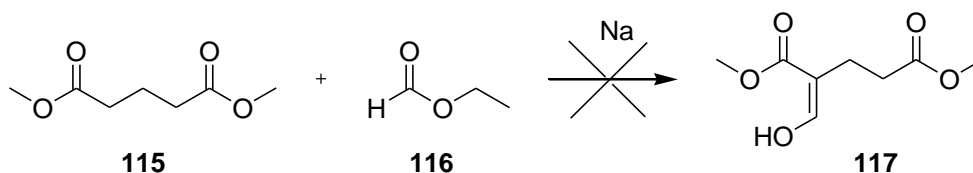


Schéma 71

Přistoupili jsme tedy k modifikaci syntézy, při níž jsme se pokusili vytvořit anion pomocí hydridu sodného a LDA, ale ani v jednom případě nedošlo ke vzniku očekávaného produktu. Dále jsme se pokusili i o alkylation pomocí paraformaldehydu s předpokladem, že vzniklý alkohol **118** by byl podroben oxidaci na předpokládaný produkt **117** (Schéma 72). Ani tento způsob alkylatione nevedl k požadované látce.

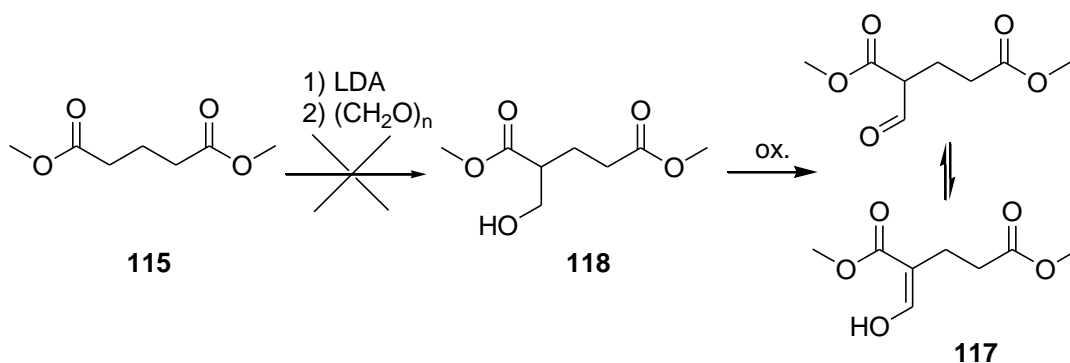


Schéma 72

Posledním experimentem v rámci této strategie byl pokus o alkylation enolátu methyl-3,3-dimethoxypropanoátu methyl-3-jodpropanoátem. Ani použití různých bází (NaH, LDA) nevedlo ke zdárnému konci (Schéma 73).

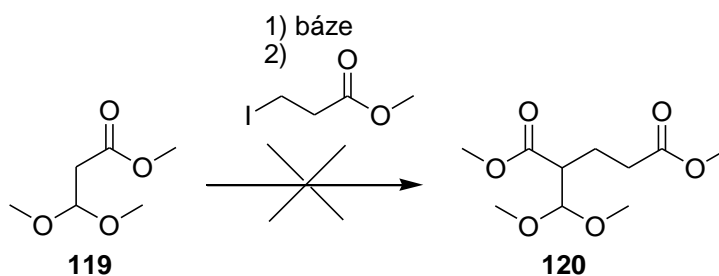


Schéma 73

### 3.4 Pokus o syntézu gelastatinu, založený na couplingu do $\alpha$ -polohy laktonu

Další možností syntézy gelastatinu bylo vytvoření šestičlenného laktonu s konjugovanými dvojnými vazbami a halogenem, resp. odstupující skupinou v  $\alpha$ -poloze vůči esterové funkci (**P**), jež by umožnila pozdější připojení postranního řetězce za vzniku **A**. Nejprve bylo nutné převést látku typu **E** na její metalloderivát **N**. Synton **N** podrobíme reakci s **O** za vzniku produktu, po jehož cyklizaci obdržíme látku **P** (Schéma 74).

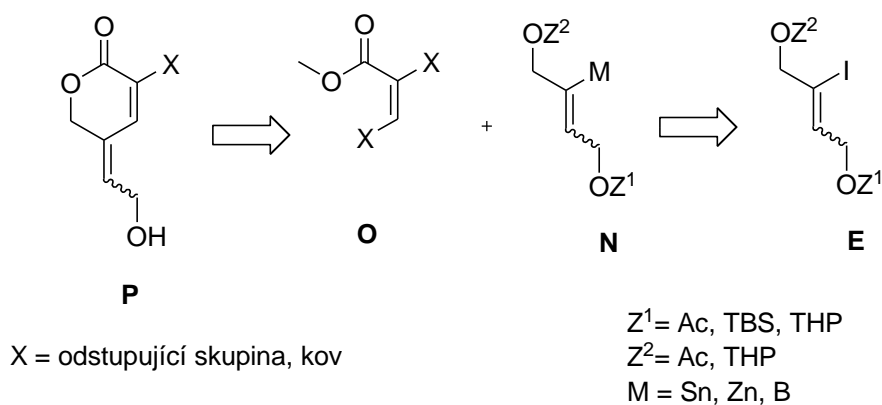


Schéma 74

### 3.4.1 Příprava (*E*)-methyl-2,3-dijodakrylátu (synton typu O)

Při přípravě této látky jsme vycházeli z methyl-propiolátu, který jsme nechali v prvním případě reagovat s bromidem jodným v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Následně měla proběhnout výměna bromu za jod pomocí jodidu draselného. Tuto reakci jsme již neprováděli, neboť při adici na trojnou vazbu methyl-propiolátu jsme dostali nedělitelnou směs *cis*- a *trans*-izomeru methyl-3-brom-2-jodakrylátu (Schéma 75). Izomery v poměru 1:1 jsme rozlišili podle  $^1\text{H}$  NMR spektra, kde vodík na dvojně vazbě v poloze *trans* k jodu měl posun 7.15 ppm a v poloze *cis* 8.25 ppm.

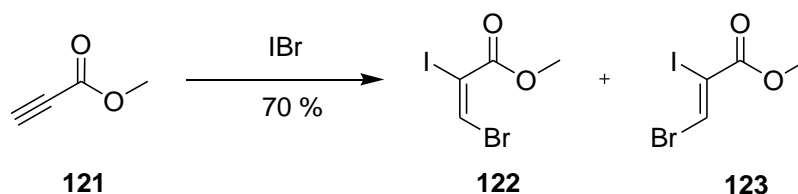


Schéma 75

Požadovaná látka poté byla připravena postupem dle Whitinga<sup>127</sup>, tj. působením  $\text{ICl}$  a  $\text{NaI}$  v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ve výtěžku 87 % (Schéma 76).

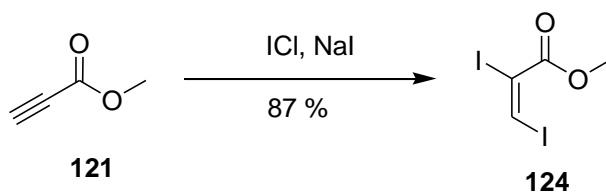


Schéma 76

### 3.4.2 Pokus o přípravu (2*E*,4*E*)-methyl-6-hydroxy-4-(hydroxymethyl)-2-jodhexa-2,4-dienoátu

Po přípravě (*E*)-methyl-2,3-dijodakrylátu byl dalším krokem coupling s vhodným metalloderivátem **N**, ačkoliv ten mohl teoreticky reagovat jak s polohou  $\alpha$  tak s polohou  $\beta$  vůči karbonylu látky **124**. Podle Knochela<sup>128</sup> je coupling do  $\beta$ -polohy vůči karbonylu daleko snadnější, neboť díky elektronovým vlastnostem karbonylu halogen v  $\beta$ -poloze snadněji podléhá oxidativní adici kovu, na rozdíl od halogenu v  $\alpha$ -poloze<sup>129</sup>. Zinečnatý derivát jsme se pokusili připravit z látky typu **E**. Vyzkoušeli jsme aktivaci podle Knochela<sup>130</sup>, ale inserce zinku se nejspíše nezdařila, neboť v reakční směsi se vždy vyskytovala pouze výchozí látka (Schéma 77).

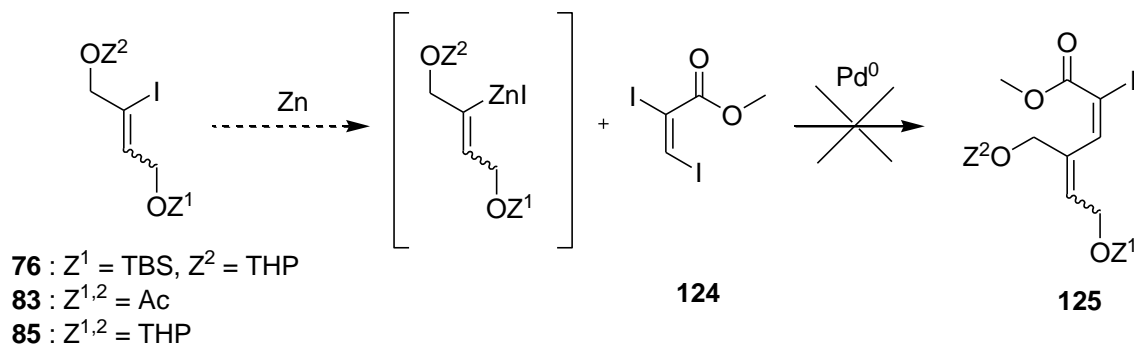


Schéma 77

Dále jsme se rozhodli se pro tvorbu derivátu vhodného pro Stilleho nebo Suzukiho coupling. Derivát pro Stilleho coupling **82** jsme již měli připravený (kap.3.2.2) a stačilo ho jen použít (Schéma 78). Využili jsme Whitingových<sup>131</sup> podmínek pro coupling (*E*)-methyl-2,3-dijodakrylátu, ale v reakční směsi jsme vždy detekovali jen výchozí látku.

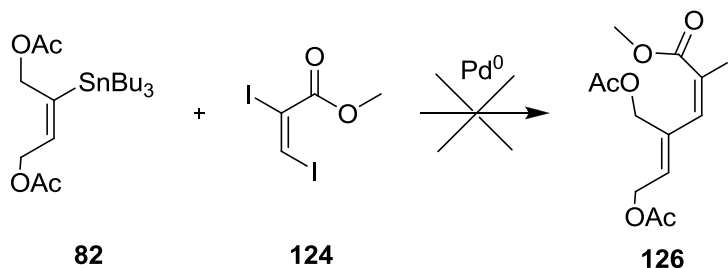


Schéma 78

V předchozích případech jsme nezískali žádný produkt a proto jsme se pokusili i o přípravu derivátu pro Suzukiho<sup>132</sup> coupling. Výchozí látkou byl ochráněný but-2-yn-1,4-diol, ke kterému byl v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> za laboratorní teploty přidán pinakolboran<sup>133</sup>, avšak ani za varu k adici nedocházelo. Při použití toluenu a teplotě 110 °C jsme stále detekovali jen výchozí látku. K hydroboraci nedocházelo ani při použití katecholboranu<sup>134</sup> jako činidla. Vyměnili jsme proto objemné chránící skupiny za menší (Et<sub>3</sub>Si, Me<sub>3</sub>Si), avšak opět bez výsledku, ke kterému nevedla ani adice katalyzovaná Schwartzovým reagentem<sup>135</sup> (Schéma 79).

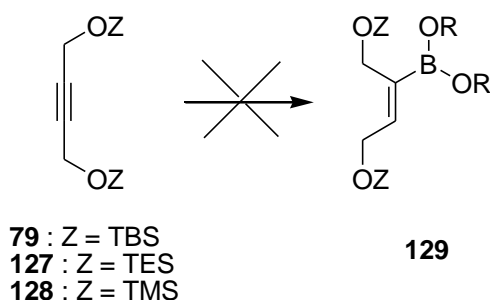


Schéma 79

S podobným výsledkem jsme vyzkoušeli sekvenci hydroaluminace-coupling propargylových alkoholů a (*E*)-methyl-2,3-dijodakrylátu. Reakci jsme prováděli jak v THF tak DMF, s různými Pd katalyzátory (Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> s AsPh<sub>3</sub> a TFP), avšak očekávaný produkt se v reakční směsi nikdy neobjevil (Schéma 80)<sup>136,137,138</sup>.

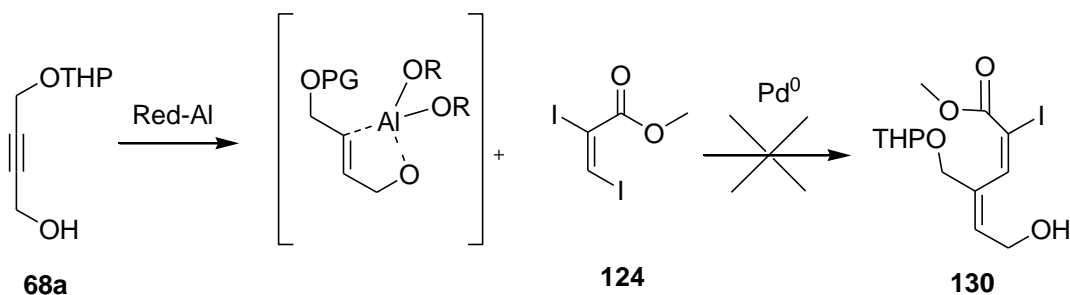


Schéma 80

### 3.4.3 Příprava methyl-6-hydroxy-4-(hydroxymethyl)hex-4-en-2-ynoátu

K meziprojektu typu **Q** lze dospět i připojením zbytku methyl-propiolátu k syntonu **E** a regio- a stereoselektivní *cis*-hydrometalací syntonu **R**. Následná cyklizace by vedla

ke vzniku struktury **Q**, vhodné pro couplingové reakce a umožňující volbu polarity  $\alpha$ -uhlíku v těchto reakcích (kov, vyměnitelný za halogen) (Schéma 81).

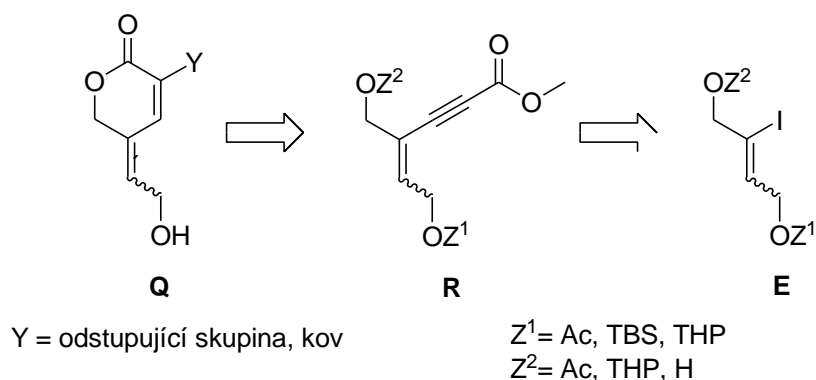


Schéma 81

V případě syntonu **R** jsme uvažovali o Sonogashirově couplingu methyl-propiolátu na látku typu **E**. Samotný methyl-propiolát, vzhledem ke svým elektronovým vlastnostem, se nejevil vhodnou volbou, ale byly popsány metody couplingu methyl-propiolátu maskovaného jako např. propynoátový anion<sup>139,140</sup>, použití 3,3,3-tris(ethoxy)-1-propynu<sup>141</sup> nebo použití anorganické báze<sup>142</sup>. Reakci jsme přesto provedli a výsledek potvrdil očekávání. Hlavním produktem byl ester **131**, vzniklý adicí volné hydroxylové skupiny na elektrondeficitní trojnou vazbu ve výtěžku 68 % (Schéma 82).

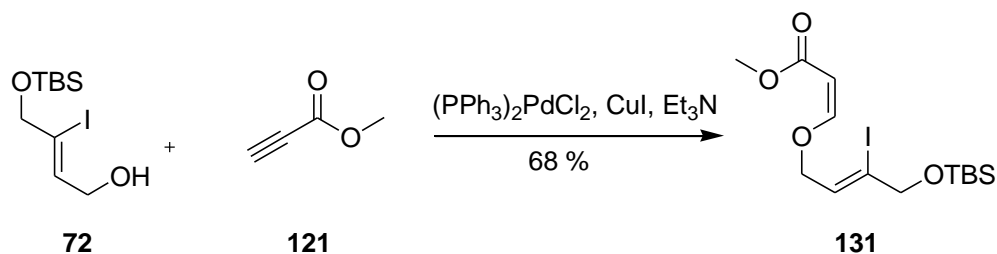
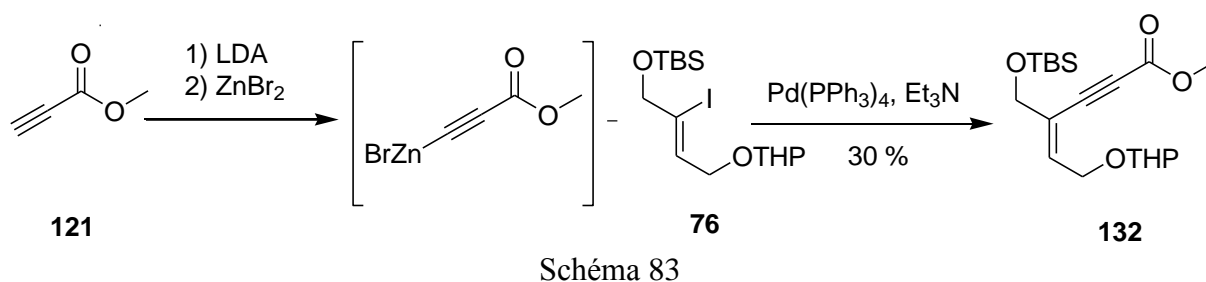


Schéma 82

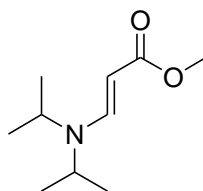
Po tomto neúspěšném pokusu jsme použili nedávno publikovanou Negishiho metodu, která spočívala v přeměně methylpropiolátu na zinečnatou sůl<sup>143</sup>. V obecné podobě je Negishiho<sup>144</sup> coupling jednou z katalytických couplingových reakcí, která byla poprvé publikována v roce 1977. Využívá nikl nebo palladium ke zprostředkování couplingu rozmanitých organozinečnatých sloučenin s různými halogenidy. Katalytický cyklus je obdobný jako v případě jiných procesů tohoto typu.

Vlastní reakce začínala lithiací methyl-propiolátu pomocí LDA v THF, poté jsme přidali bromid zinečnatý. K takto vzniklé soli jsme již jen přidali vhodný Pd katalyzátor

a látku **76** (Negishiho podmínky A<sup>142</sup>). Požadovaný enynový ester **132** vznikal ve výtěžku 30 % (Schéma 83).



V reakční směsi se ve velkém množství vyskytoval adiční produkt diisopropylaminu a methyl-propiolátu **133**<sup>145</sup> a vždy se v reakční směsi rovněž též vyskytovala nezreagovaná výchozí látka **76**.



**133**

Optimalizace podmínek (změna katalyzátoru) nakonec vedla k 61% izolovaného výtěžku požadované látky **132** (Tab. 6).

Tab. 6 Podmínky Negishiho reakce pro substrát **76**

| katalyzátor (5%)   | výtěžek (%) |
|--|-------------|
| Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>                                 | 30          |
| Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub> , (bifenyl-2-yl)Cy <sub>2</sub> P | 35          |
| <b>Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>, TFP</b>                          | <b>61</b>   |
| (TFP <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> PdCl <sub>2</sub>                 | 56          |
| PEPSI  | 10          |

Další látku, kterou jsme podrobili reakci s methyl-propiolátem byl stereoizomer **83**. V jejím případě jsme malý výtěžek esteru **134** (17 %) nejprve připisovali nevhodným chránicím skupinám (kap.3.2.2), proto došlo k jejich záměně (**85**). Požadovaný produkt **135** však měl prakticky shodný R<sub>f</sub> jako nežádoucí vedlejší produkt couplingu **133** a obě látky tak nebylo možné oddělit (Schéma 84). Přibližný výtěžek asi 25 % byl určen pouze pomocí <sup>1</sup>H NMR.

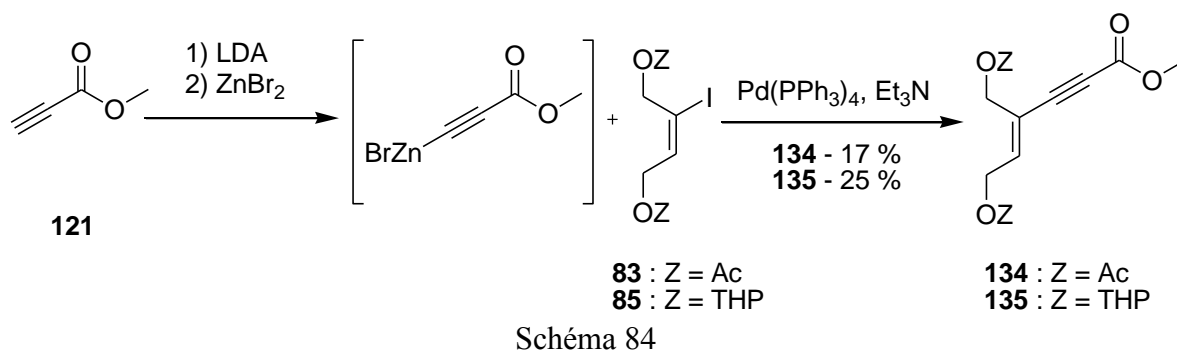


Schéma 84

Vzhledem k této skutečnosti jsme využili metodu B vyvinutou Negishim<sup>142</sup>, při níž dochází nejdříve k vytvoření komplexu Et<sub>3</sub>N s bromidem zinečnatým, ke kterému se přidá vinyljodid, methyl-propiolát a Pd katalyzátor, avšak výsledky nebyly zcela uspokojivé (výtěžek kolem 20 %). Vyzkoušeli jsme řadu katalyzátorů (Tab. 7), což sice vedlo k určitému zlepšení, ale výtěžek 37 % při použití di-*tert*-butylmethylfosfinu jako ligandu byl stále nízký, navíc se v reakční směsi vždy vyskytovala nezareagovaná výchozí látka **85** (Schéma 85).

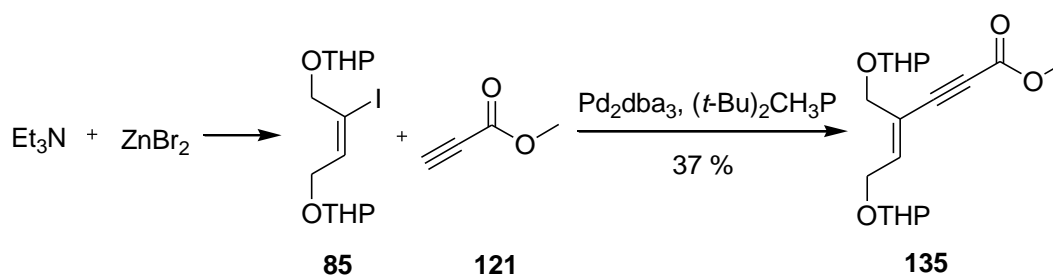


Schéma 85

Poté jsme zkusili zredukovat Pd<sup>II</sup> katalyzátor pomocí BuLi *in situ* a vytvořit tak jeho aktivnější formu typu PdP<sub>2</sub>. Toto řešení je sice poměrně pracné, nicméně výsledek se dostavil v podobě 72 % požadovaného produktu a úplné konverze výchozí látky na produkt (Schéma 86) (Tab. 7).

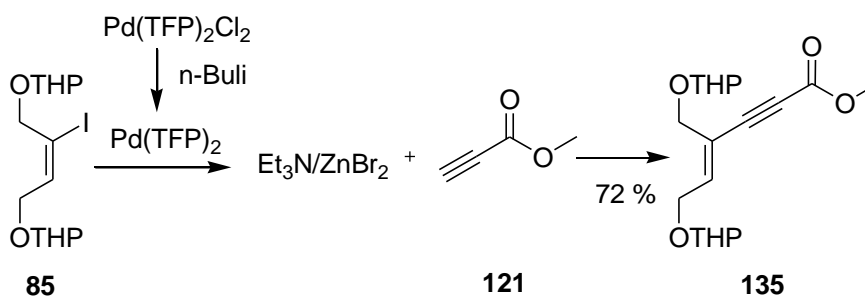


Schéma 86



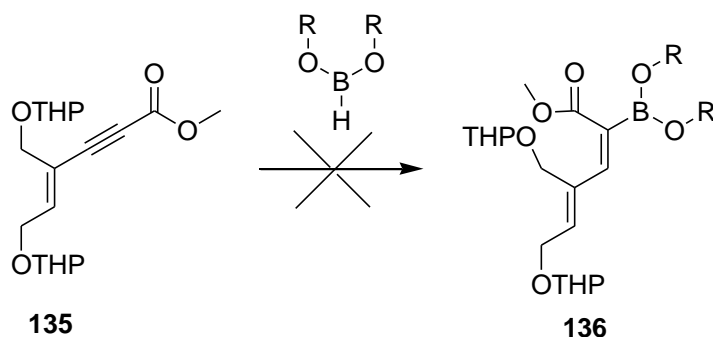
Tab. 7 Podmínky Negishiho couplingu substrátu **85**

| katalyzátor  | zbytek vých. l. (%) | produkt (%) |
|--|---------------------|-------------|
| Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub> , Cy <sub>3</sub> P                 | 71                  | 14          |
| Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub> , (bifenyl-2-yl)Cy <sub>2</sub> P   | 59                  | 20          |
| Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub> , ( <i>t</i> -but) <sub>2</sub> MeP | 55                  | 37          |
| Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub> , dppf                              | 67                  | 16          |
| Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub> , TFP                               | 62                  | 25          |
| <b>Pd(TFP)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, BuLi</b>                       | <b>0</b>            | <b>72</b>   |

### 3.4.4 Příprava

#### (*Z*)-5,6-dihydro-3-jod-5-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)ethyliden]pyran-2-onu

Po úspěšné přípravě látky **135** přicházely v úvahu buď hydroborace trojné vazby a následný Suzukiho coupling nebo hydrostannylace (případně následovaná jodací) a tedy Stilleho (či Negishiho) coupling. První možností byla hydroborace, kterou jsme prováděli působením pinakolboranu<sup>133</sup>, katecholboranu<sup>134</sup>, případně za katalýzy Schwartzovým činidlem<sup>135</sup>, ale žádná z těchto cest nevedla k derivátu pro Suzukiho coupling **136**, vždy jsme izolovali pouze výchozí látku **135** (Schéma 87).



Další možností byla katalytická hydrostannylace<sup>120</sup> působením tributylcínhydridu. V případě této reakce se opět ukázal vliv hydroxylové skupiny látky **132**, která částečně zvrátila očekávanou regiosektivitu adice na elektrondeficitní trojnou vazbu<sup>123</sup>. Vznikly tak dva nedělitelné produkty **137** a **138** v poměru 1:1 a celkovém výtěžku 45 % (Schéma 88). Jejich totožnost byla prokázána NOE experimenty.

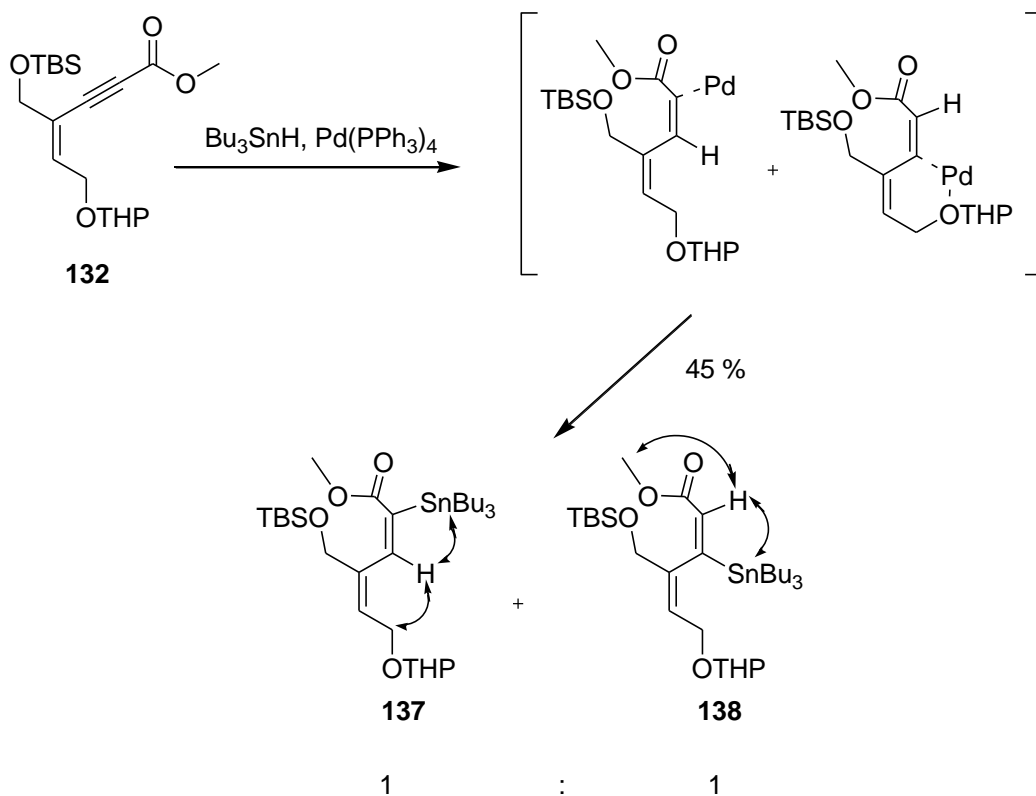


Schéma 88

Participaci sousední skupiny se nám podařilo do jisté míry odstranit změnou chránící skupiny na acetylovou ve výtěžku 91 % (Schéma 89).

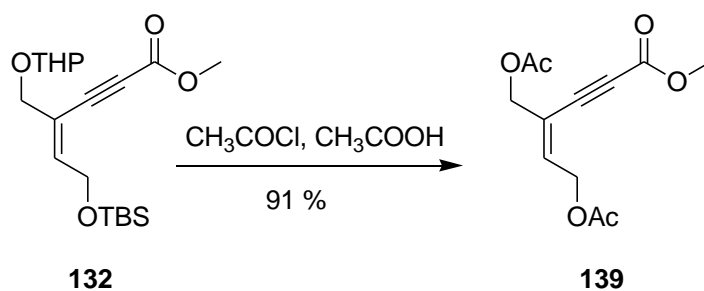


Schéma 89

Při hydrostannylaci diacetylderivátu **139** sice došlo ke zvýšení regioselektivity ve prospěch námi požadovaného izomeru, nicméně vzhledem k nedělitelnosti směsi jsme dále pracovali s (*E*)-izomerem **135** (Schéma 90).

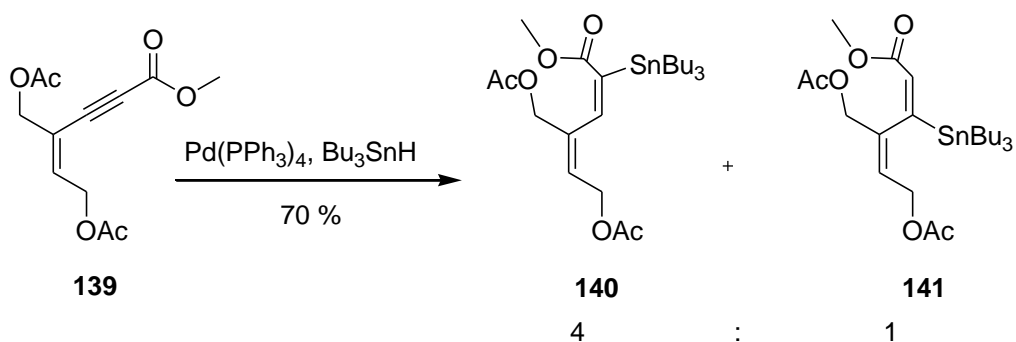


Schéma 90

U látky **135** jsme podobný vliv hydroxylových skupin nepozorovali a produktem hydrostannylace byl jediný izomer **142** ve výtěžku 84 % (Schéma 91). Tím bylo rovněž dokázáno, že regiosektivita hydrostannylační reakce (Schéma 88 a 90) byla ovlivněna hydroxylem v poloze 6 látek **132** a **139**.

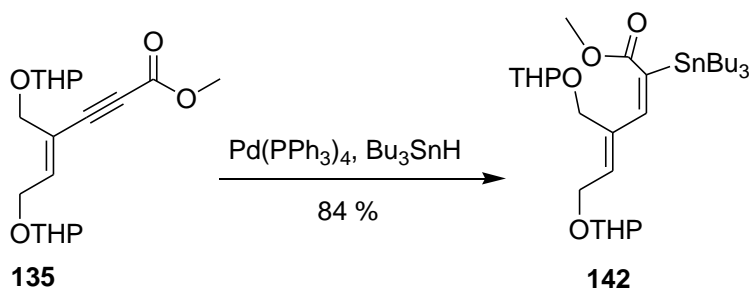


Schéma 91

Další připravenou látkou byl  $\alpha$ -jodderivát **143**, získaný elektrofilní výměnou tributylcínu za jod ve výtěžku 86 % (Schéma 92).

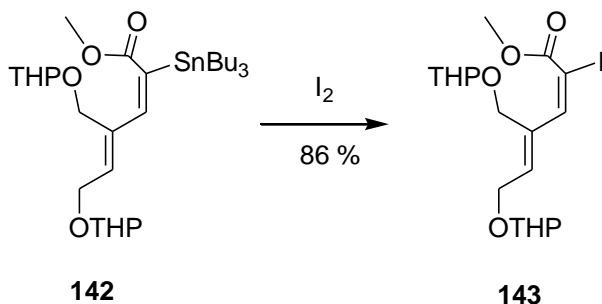


Schéma 92

### 3.4.5 Funkcionalizace polohy $\alpha$ a cyklizace na lakton

Posledním krokem k dokončení formální totální syntézy gelastatinu byl coupling uhlíků typu  $sp^2-sp^3$ , tedy připojení postranního řetězce gelastatinu k připravenému základu pentenolidového systému. Podmínky pro takové reakce vyvinula nedávno skupina Fu<sup>146,147,148</sup>. Prvním substrátem byl cínový derivát **142**. Vlastní reakce probíhala v THF s přidavkem molekulových sít typu 3A a tetramethylamonium fluoridu. Katalyzátorem byl  $\pi$ -allyl palladiový komplex s tetrafluoroborátovou solí di-*tert*-butylmethylfosfinu jako ligandu<sup>145</sup>, prekursorem postranního řetězce přírodní látky byl methylester kyseliny 3-jodpropanové **144**. Očekávaný produkt **145** se však v reakční směsi neobjevil, byla identifikována pouze výchozí látka (Schéma 93).

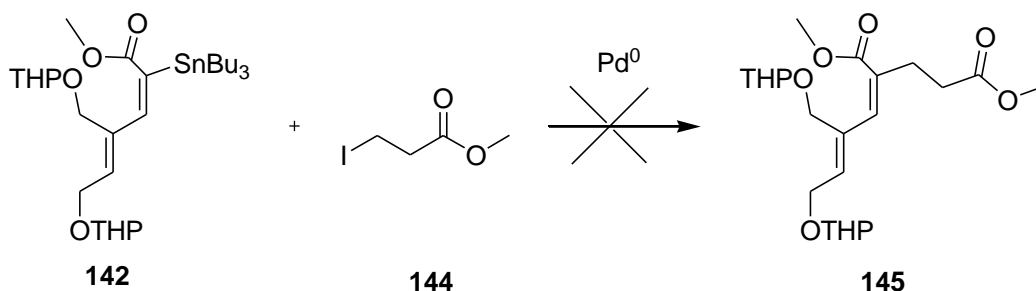


Schéma 93

Po neúspěšném Stilleho couplingu jsme se pokusili využít Negishiho metody, již dále rozvinuli Organ<sup>149</sup> a Fu<sup>150</sup>. Jako organokovová složka byl použit komerčně dostupný 3-ethoxy-3-oxopropylzinkbromid **146**, další komponentou byl vinyljodid **143**. Reakci jsme zkoušeli v různých rozpouštědlech (THF, DMF, NMP) s různými Pd katalyzátory ( $Pd(PPh_3)_4$ ,  $Pd_2dba_3 - (t-but)_2MeP$ ,  $Pd_2dba_3 - Cy_3P$ , PEPPSI) a za různých teplot, ale produkt **145** nebyl v reakční směsi detekován, monitorování reakce prokázalo pouze výchozí látku **143** (Schéma 94).

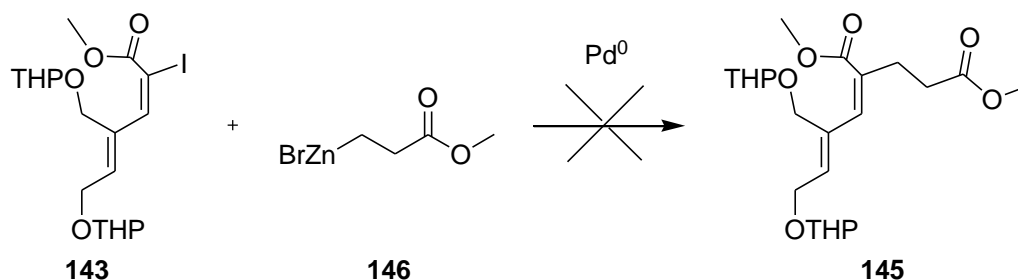
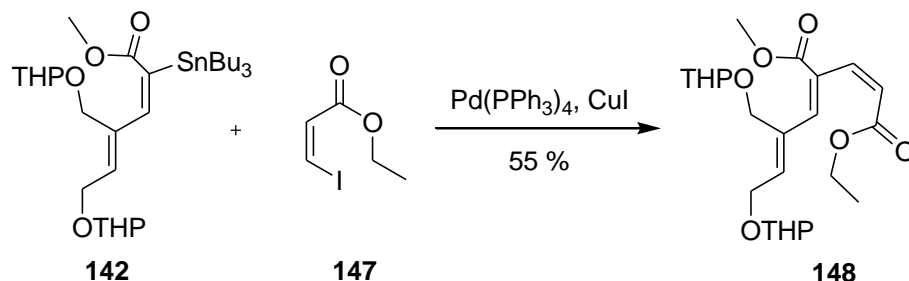
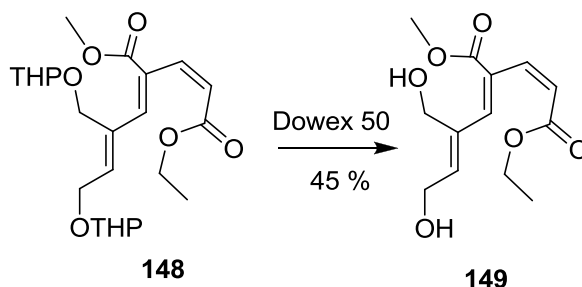


Schéma 94

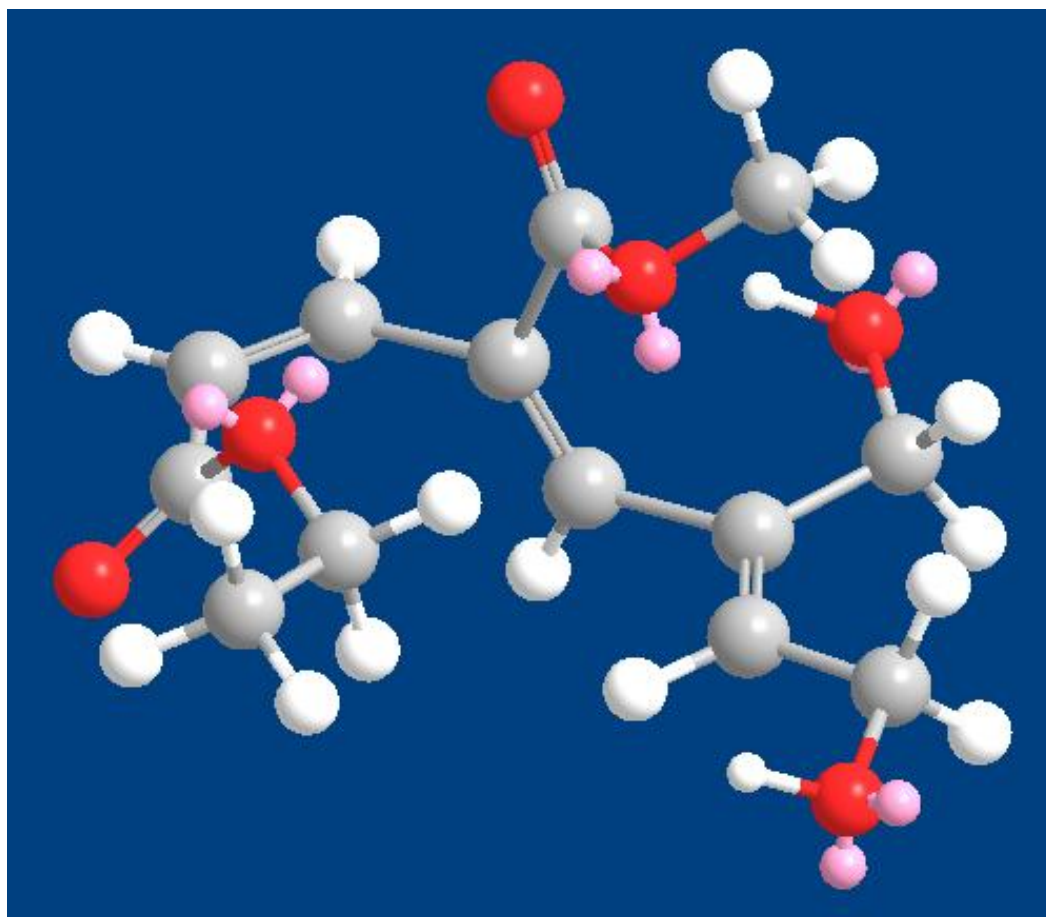
Poté jsme se rozhodli ověřit proveditelnost  $sp^2$ - $sp^2$  Stilleho couplingu a připojení alkenylového postranního řetězce. Využili jsme Rossiho podmínek<sup>151</sup> a reakce látky **142** a komerčně dostupného (*Z*)-ethyl-3-jodakrylátu **147** za katalýzy  $Pd(PPh_3)_4$  a  $CuI$  v DMF proběhla ve výtěžku 55 % (Schéma 95).



Dalším krokem byla cyklizace látky **148** za vzniku šestičlenného laktonu. První volbou byl Dowex 50 v methanolu<sup>152</sup>, podle TLC zjevně došlo k vymizení výchozí látky. NMR analýza však ukázala pouhé odstranění chránících skupin (Schéma 96).

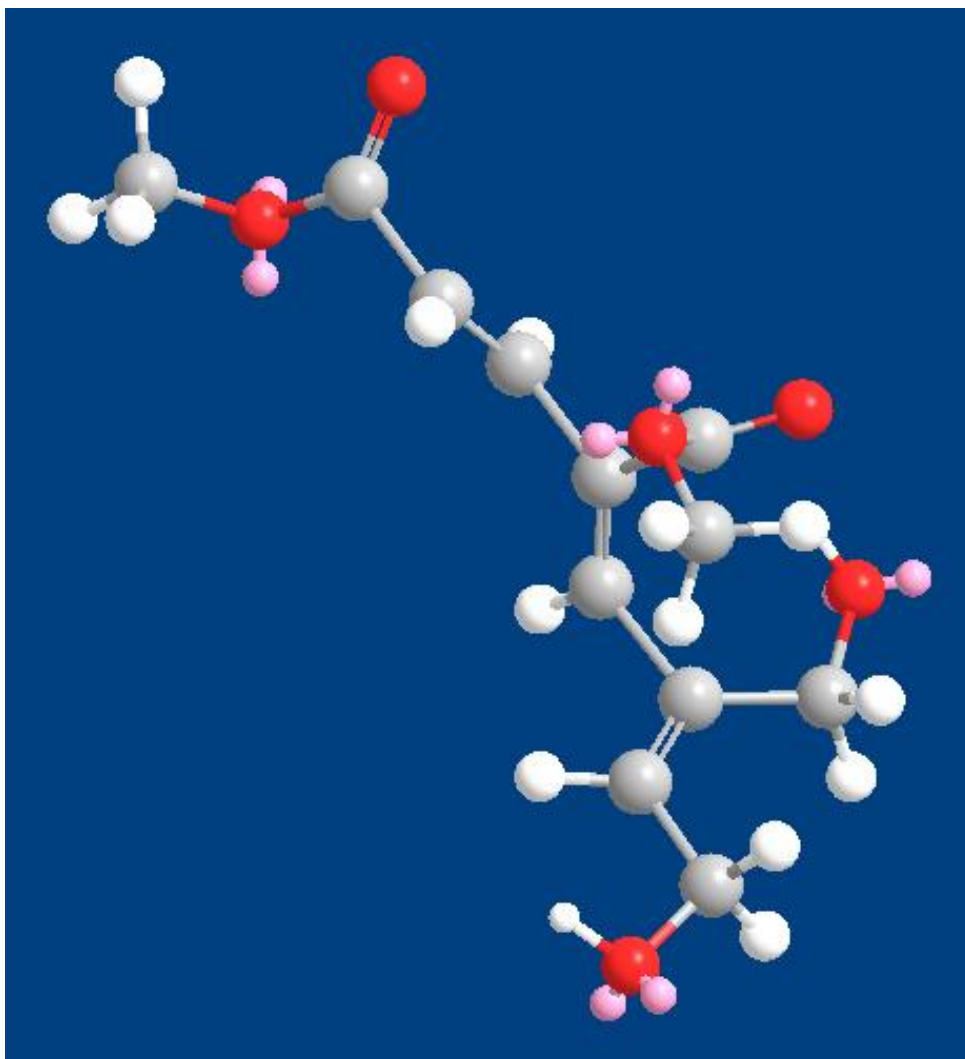


Další pokusy o cyklizaci za vyšších teplot vedly pouze k destrukci látky a použitím ledové kyseliny octové<sup>153</sup> jsme se dostali opět pouze k hydroxyesteru **149**. Jednoduché molekulární modelování naznačilo, že v konformaci s minimální energií je uhlík esterové funkce špatně přístupný pro napadení hydroxylem a ke vzniku cyklického produktu by bylo nutné překonat vysokou energetickou bariéru (Obr 3).



Obr. 3

Podobné výpočty byly provedeny i pro (*E*)-methyl-3-jodakrylátový derivát, kde situace vypadala nadějněji (Obr. 4).



Obr. 4

Nejdříve jsme připravili (*E*)-methyl-3-jodakrylát podle publikovaného postupu<sup>154,155</sup> z kyseliny propiolové v celkovém výtěžku 85 % (Schéma 97).

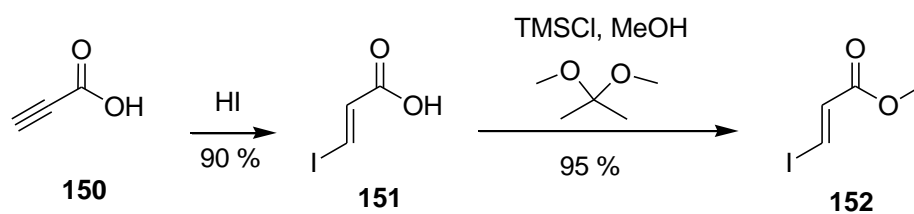


Schéma 97

Následný Stilleho coupling probíhal za obdobných podmínek jako u reakce se (Z)-ethyl-3-jodakrylátem, ale s výtěžkem 65 % diesteru **153** (Schéma 98).

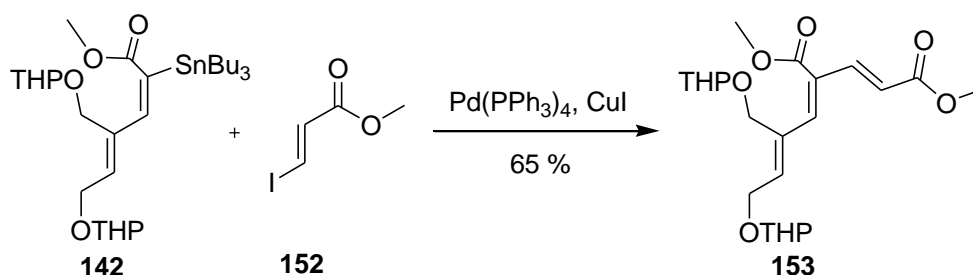


Schéma 98

Pokus o cyklizaci Dowexem 50 dopadl úspěšně a výsledný lakton **154** jsme získali ve výtěžku 45 % jako Z izomer. Pro zvýšení výtěžku cyklizace jsme dále použili PPTS v EtOH<sup>156</sup> a ledovou kyselinu octovou<sup>153</sup>, ale ani jedna z těchto metod neposkytla výsledky lepší než-li Dowex 50<sup>157</sup> (schéma 99).

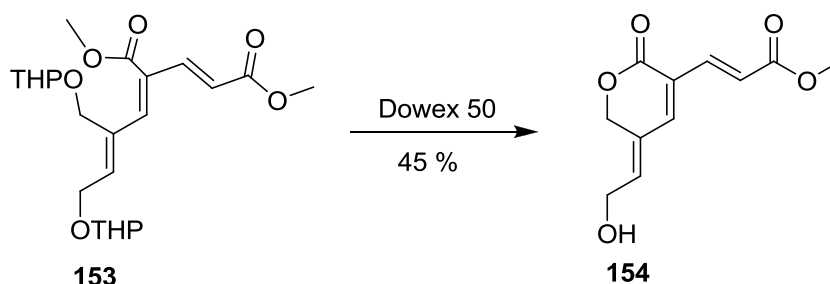


Schéma 99

Po přípravě tohoto derivátu jsme se pokoušeli o redukcí dvojné vazby na řetězci v poloze 3. Zkoušeli jsme hydrogenaci s pomocí  $\text{RhAl}_2\text{O}_3$ <sup>158</sup>, systému Pd–triethylsilan<sup>159</sup>, dekaboranu v methanolu<sup>160</sup>, pinakolboranu (nekatalyzovanou i katalyzovanou) Pd<sup>161</sup>, dále pak systém  $\text{InCl}_3\text{-NaBH}_4$ <sup>162,163</sup>, hydrogenace s použitím Wilkinsonova katalyzátoru<sup>164</sup>, ale žádný pokus nevedl k úspěšné hydrogenaci požadované vazby. V reakční směsi se vyskytovala buď pouze výchozí látka **154**, nebo se jednalo o směs mnoha nedělitelných produktů (Schéma 100).



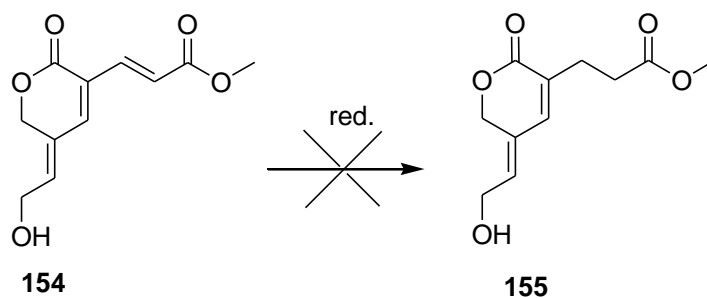


Schéma 100

Protože cyklizace byla úspěšná pouze u derivátu **153**, provedli jsme laktonizaci před Stilleho couplingem s výsledkem 74 %\* (Schéma 101).

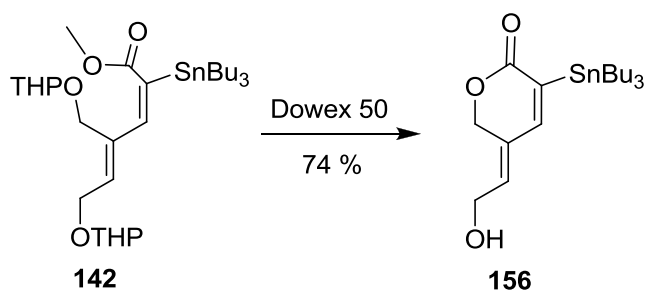


Schéma 101

Následoval coupling s (*E*)-methyl-3-jodakrylátem, který proběhl s výtěžkem 10 %. Nasledovala výměna ligandu za  $\text{AsPh}_3$ <sup>165</sup>, s výtěžkem 42 % (Schéma 102).

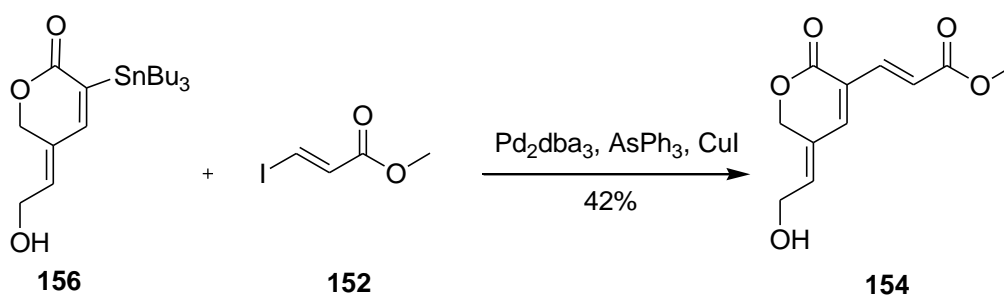


Schéma 102

Poté jsme provedli coupling s (*Z*)-ethyl-3-jodakrylátem s výtěžkem 45 % laktonu **157** (Schéma 103).

\* Látka **156** byla stabilní pouze při nízké teplotě (pod 0 °C)

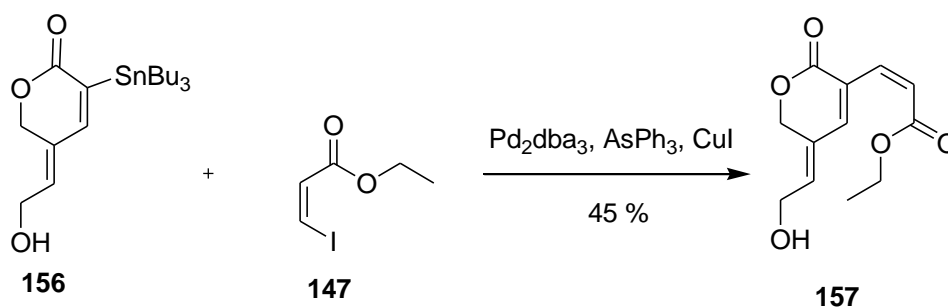


Schéma 103

Dále jsme provedli reakce s dalšími halogenidy, ale některé produkty reakcí nebyly zcela stabilní (Tab. 8) (Schéma 104). Domníváme se, že za příčinou nestability všech těchto látek by mohla být nejspíše volná allylalkoholová skupina. U všech látek byla pozorována velmi rychlá izomerizace na exocyklické dvojně vazbě. poměr *E/Z* byl stanoven pomocí NMR, po vyčištění reakční směsi.

Tab. 8 Aplikace vyvinutých podmínek na další halogenidy

| produkt    | halogenid   | výtěžek (%)             | poměr <i>E/Z</i> <sup>b</sup> |
|------------|---|-------------------------|-------------------------------|
| <b>158</b> | jodbenzen   | 55                      | 2:1                           |
| <b>159</b> | <i>p</i> -jodtoluen   | 43                      | 2:1                           |
| <b>160</b> | <i>p</i> -jodanisol   | 38                      | 3:1                           |
| <b>161</b> | 1-chlor-4-jodbenzen   | nestabilní <sup>a</sup> | -                             |
| <b>162</b> | 3,4-dichlor-1-jodbenzen   | nestabilní <sup>a</sup> | -                             |
| <b>163</b> | 1-brom-4-jodbenzen  | nestabilní <sup>a</sup> | -                             |
| <b>164</b> | allylbromid   | nestabilní <sup>a</sup> | -                             |
| <b>165</b> | benzylbromid  | 66                      | -                             |
| <b>166</b> | 1-jodnaftalen   | 47                      | -                             |
| <b>167</b> | 2-jodthiofen  | 55                      | 1:1                           |
| <b>168</b> | methylester kys. 2-jodbenzoové                                      | 35                      | 3:1                           |
| <b>169</b> | ( <i>E</i> )-3-( <i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)-1-jodprop-1-en | 51                      | -                             |
| <b>170</b> | 5-jod-1,3- <i>N,N</i> -dimethyluracil                               | nestabilní <sup>a</sup> | -                             |

<sup>a</sup> rozklad byl pozorován již při měření <sup>1</sup>H NMR spektra

<sup>b</sup> poměr *E/Z* byl stanoven pomocí NMR, ihned po vyčištění reakční směsi, mohl se dále s časem měnit

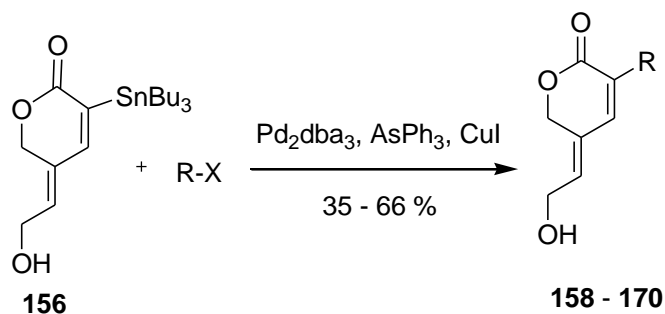


Schéma 104

Poté jsme se rovněž pokusili o dokončení výstavby trienylového substituentu v poloze 5 gelastatinu podle původní publikace<sup>64</sup>. Výchozí látka **154** byla podrobena reakci s methansulfonylchloridem v přítomnosti triethylaminu za vzniku derivátu **171**, který reakcí s bromidem lithným poskytl derivát **172** (Schéma 105).

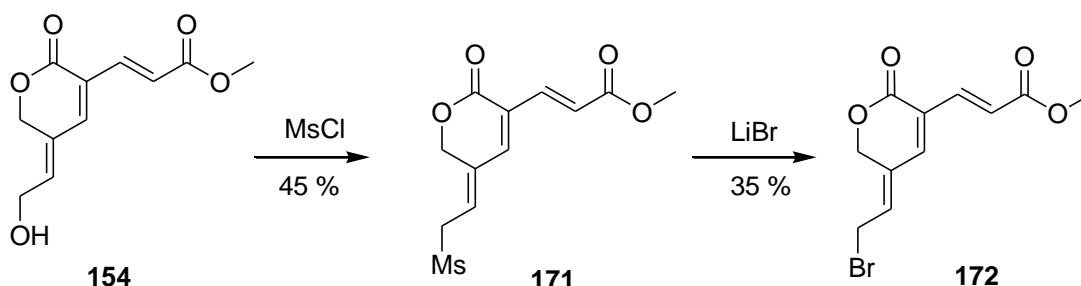


Schéma 105

Následovala reakce laktonu **172** s but-2-enylsulfonylbenzenem v přítomnosti LHMDs, ale očekávaný produkt se v reakční směsi neobjevil, podle TLC a NMR analýzy reakční směsi došlo k destrukci molekuly (Schéma 106). Při použití LDA se situace opakovala. Lze předpokládat, že dochází k řadě různých vedlejších reakcí (konjugovaná adice) a destrukci molekuly.

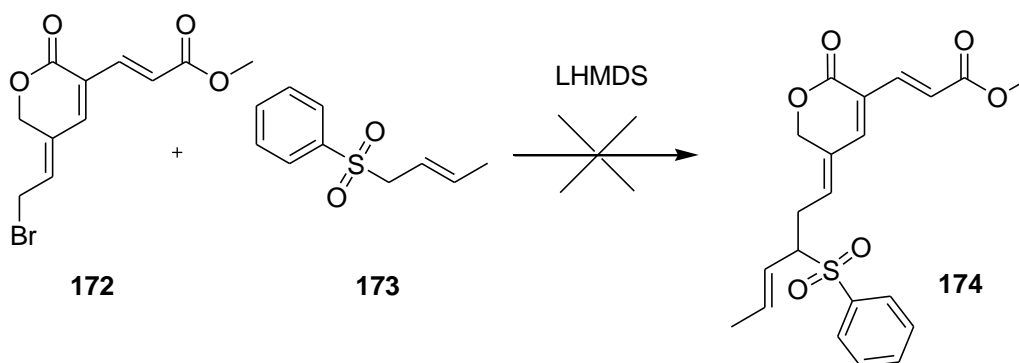


Schéma 106

### 3.5 Hodnocení biologické aktivity

U některých alkyldenpentenolidů bylo též provedeno testování na jejich cytostatickou aktivitu. Byly použity buněčná linie myší lymfocytické leukémie L1210 (ATCC CCL 219), buňky lidské akutní T lymfoblastoidní leukémie CCRF-CEM (ATCC CCL 219), buňky lidské promyeloidní leukémie HL-60 (ATCC CCL 240) a buněčná linie karcinomu děložního čípku

HeLa S3 (ATCC CCL 2.2), u látek **154**, **157**, **158** a **159** byla stanovena hodnota  $IC_{50}$  ( $\mu\text{mol.l}^{-1}$ ) (Tab. 9).

Tab. 9 Stanovení  $IC_{50}$  ( $\mu\text{mol.l}^{-1}$ ) látek **154**, **157**, **158** a **159**

| Látka      | L1210 | HL-60 | HeLa S3          | CCRF-CEM        |
|------------|-------|-------|------------------|-----------------|
| <b>154</b> | -     | -     | $3.50 \pm 0.39$  | $1.80 \pm 0.07$ |
| <b>157</b> | -     | -     | $13.77 \pm 0.75$ | $4.37 \pm 0.34$ |
| <b>158</b> | -     | -     | $9.13 \pm 0.38$  | $4.65 \pm 0.19$ |
| <b>159</b> | -     | -     | -                | $4.20 \pm 0.16$ |

Z tabulky vyplývá, že připravené deriváty gelastatinu vykazují největší aktivitu proti HeLa S3 buněčné linii a buňkám CCRF-CEM, zatímco u dalších linií jsou neúčinné. Nejlepší výsledky vykazuje látka **154**, která se rovněž jevila při syntéze a následném skladování jako nejstabilnější, což určuje směr dalšího vývoje.

## 4 ZÁVĚR

1) Bylo připraveno 15 derivátů látek s šestičlenným laktonovým uskupením v molekule, hydroxyethylovým řetězcem v poloze 5 a různě substituovaným fenylovým jádrem v poloze 3. Byla provedena modifikace syntézy, která ačkoliv nezvýšila celkový výtěžek syntézy, snížila ve dvou krocích její časovou náročnost. Látky vykazovaly aktivitu proti některým druhům nádorových linií. Jako nejlepší se nakonec ukázaly látky **62** a **63**, které byly účinné proti všem v testování použitým liniím.

2) Byla vyvinuta syntéza 5-alkylidenpentenolidů, jejímž klíčovým krokem je coupling do  $\alpha$ -polohy esteru, který jak vyplývá z dosažených výsledků, je poměrně obtížný. K dokončení formální totální syntézy gelastatinů by bylo nutné připojení alkylového řetězce, což se nám doposud nezdařilo. Připravili jsme několik derivátů alkyldenpentenolidů a podrobili je biologickému testování na cytostatickou aktivitu, ze kterého je zřejmé, že látky jsou proti některým druhům nádorových značně aktivní. Připravené látky jsou poměrně nestabilní, tím lepší je výsledek z testování, neboť doposud nejstabilnější derivát **154** vykazuje nejvyšší aktivitu

## 5 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

### 5.1 Použité experimentální postupy

Výchozí látky byly zakoupeny od firmy Sigma-Aldrich a použity bez čištění. THF byl před použitím predestilován z benzofenon ketylu. DMF byl vysušen opakovaným stáním nad čerstvě aktivovanými molekulovými síty typu 3A.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  byl destilován z  $\text{CaH}_2$  v čas potřeby.

Teploty tání všech látek byly měřeny na Koflerově bloku a nejsou korigovány. Měření IČ spekter všech látek bylo provedeno na přístroji NICOLET IMPACT 400 v 0.25 ml  $\text{CDCl}_3$  nebo  $\text{CHCl}_3$  s 15 mg vzorku., popř. v tabletách 400 mg KBr s 0.7 mg vzorku. Hmotnostní spektra látek byla měřena na hmotnostním spektrometru MAGNUM FINNIGAN MAT a FINNIGAN LTQ XL. CHN analýza byla provedena na přístroji CE Instruments EA 1110 CHNS-O. NMR spektra byla měřena v roztocích  $\text{CDCl}_3$ ,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$  nebo  $\text{CD}_3\text{OD}$  při laboratorní teplotě na přístroji VARIAN MERCURY – Vx BB 300 pracujícím při 300 MHz pro  $^1\text{H}$  a při 75 MHz pro  $^{13}\text{C}$ . Chemické posuny byly změřeny jako hodnoty  $\delta$  v parts per million (ppm) a byly nepřímě vztaženy k tetramethylsilanu jako standardu pomocí zbytkového signálu rozpouštědla. Data jsou prezentována v následujícím pořadí: chemický posun ( $\delta$ ), integrovaná intenzita (v protonových spektrech), multiplicita (s: singlet, d: dublet, t: triplet, q: kvartet, qd: kvartet dubletů, dd: dublet dubletů, ddd: dublet dubletu dubletů, m: multiplet, bs: široký singlet, bd: široký dublet, bt: široký triplet), interakční konstanty (Hz) a přiřazení (v některých případech). V případě směsí diastereomerů a regioisomerů jsou oba popsány jako A a B.

Průběh reakce a čistota výsledných produktů byla kontrolována pomocí tenkovrstvé chromatografie na Silufolu UV 254 (Kavalier) s detekcí pod UV lampou a v parách jodu, a na aluminiových TLC deskách Silica gel 60 F254 (Merck) s pomocí detekčního činidla  $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (2 g),  $\text{H}_3[\text{P}(\text{Mo}_3\text{O}_{10})_4]$  (4g), konc.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (10 ml),  $\text{H}_2\text{O}$  (200 ml) a následného zahřátí.

### 5.2 Použité experimentální postupy při biologickém hodnocení

#### 5.2.1 Hodnocení cytostatické aktivity

Cytostatická aktivita byla stanovena Dr. I. Votrubou v Ústavu organické chemie a biochemie AV ČR, Praha.

Buněčné linie L1210, CCRF CEM a HL-60 byly kultivovány v RPMI 1640 mediu s telecím plodovým sérem na 24-jamkových destičkách s tkáňovou kulturou a buněčný nárůst byl odečítán po 72 hodinách od aplikace testovaných látek. HeLa S3 buňky byly očkované do misek s RPMI 1640-HEPES mediem s telecím plodovým sérem a hodnocení probíhalo 48 hodin po aplikaci testovaných látek. Buněčný růst byl kvantifikován s použitím MTT standardního spektrofotometrického testu<sup>166</sup>. Výsledky jsou vyjádřeny v procentech nárůstu kontrolních buněk (bez aplikované látky) při koncentraci 10  $\mu\text{mol.l}^{-1}$ .

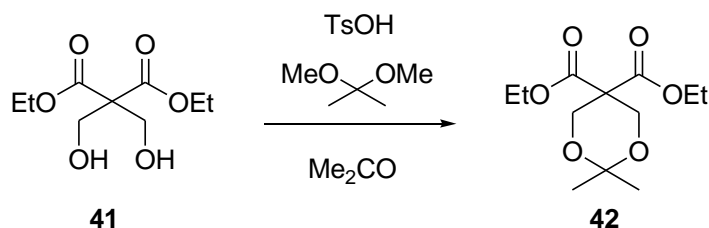
## 5.3 Syntéza

### 5.3.1 Syntéza 5-acyloxymethyl-3-(subst.fenyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-onů

#### 5.3.1.1 Příprava alkylačního činidla (2,2-dimethyl-5-jodmethyl-1,3-dioxan)<sup>99,100</sup>

#### Diethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5,5-dikarboxylát (42)<sup>99,100</sup>

Schéma přípravy:

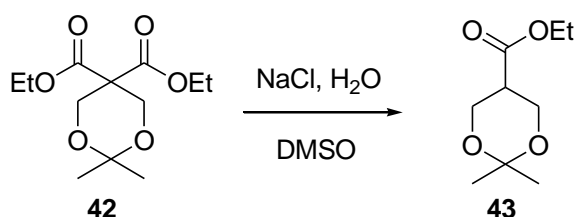


Malonát **41** (20.0 g, 90.8 mmol) byl rozpuštěn v acetonu (500 ml). Poté byl za laboratorní teploty přikapán 2,2-dimethoxypropan (12.2 ml, 99.8 mmol) a přisypána TsOH (0.02 g, 0.1 mmol). Reakce byla míchána za laboratorní teploty po dobu 24 hodin. Aceton byl odpařen a reakční směs byla vytřepána mezi Et<sub>2</sub>O a 5% vodný roztok Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Etherová vrstva byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O odpařen a produkt přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití mobilní fáze PE/EtOAc 7:3.

Výtěžek: 82 %, nažloutlá olejovitá kapalina<sup>99,100</sup>.

#### Ethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-karboxylát (43)<sup>99,100</sup>

Schéma přípravy:

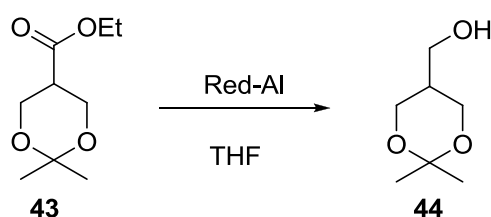


Diester **42** (20.0 g, 76.8 mmol) byl rozpuštěn v DMSO (200 ml). Poté byla přidána H<sub>2</sub>O (2.8 ml, 153.6 mmol) a NaCl (4.4 g, 76.8 mmol) a reakční směs byla zahřívána 8 hodin. Po ochlazení byla směs zředěna vodou a vytřepána s Et<sub>2</sub>O. Etherová vrstva byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O odpařen a produkt přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu mobilní fází PE/EtOAc 8:2.

Výtěžek: 83 %, nažloutlá olejovitá kapalina<sup>99,100</sup>.

### 2,2-dimethyl-5-hydroxymethyl-1,3-dioxan (**44**)<sup>99,100</sup>

Schéma přípravy:

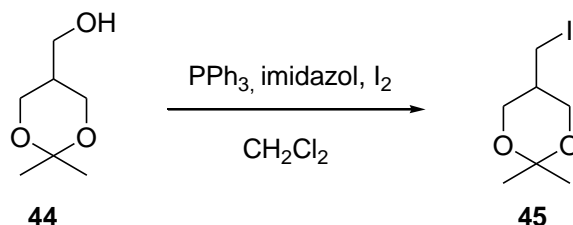


Ester **43** (9.0 g, 47.8 mmol) byl rozpuštěn v bezvodém THF (200 ml). K roztoku ochlazeném na 0 °C byl přikapán Red-Al<sup>®</sup> (10.3 ml, 52.6 mmol) a reakční směs byla míchána 30 minut. Poté byla reakční směs zředěna H<sub>2</sub>O (300 ml) a vytřepána s EtOAc. Organická fáze byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, rozpouštědlo odpařeno a produkt přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu mobilní fází PE/EtOAc 1:1.

Výtěžek: 60 %, bezbarvá olejovitá kapalina<sup>99,100</sup>.

### 5-jodmethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan (**45**)<sup>99,100</sup>

Schéma přípravy:



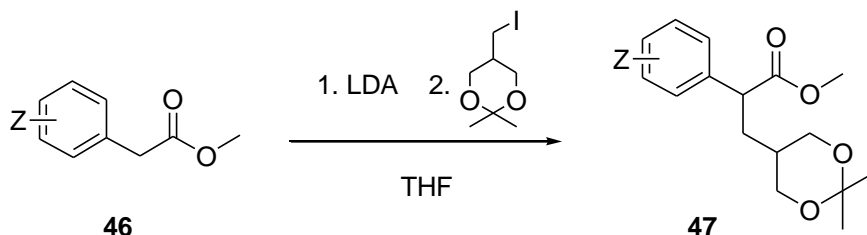
Alkohol **44** (5.0 g, 34.2 mmol) byl rozpuštěn v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml). Po ochlazení na 0°C byl přidán PPh<sub>3</sub> (10.8 g, 41.0 mmol) a imidazol (2.8 g, 41.0 mmol) a po jejich rozpuštění byl přikapán roztok I<sub>2</sub> (11.3 g, 44.5 mmol) v toluenu (100 ml). Po 3 hodinách byla reakční směs vytřepána postupně nasyceným vodným roztokem NaHCO<sub>3</sub>, nasyceným vodným roztokem



Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> a vodou. Organická fáze byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a rozpouštědlo odpařeno. Produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu mobilní fází PE/Et<sub>2</sub>O 8:2. Výtěžek: 86 %, žlutá olejovitá kapalina<sup>99,100</sup>.

### 5.3.1.2 Methyl-3-(2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-yl)-2-(subst.fenyl)propionát (47)<sup>53</sup>

Schéma přípravy:



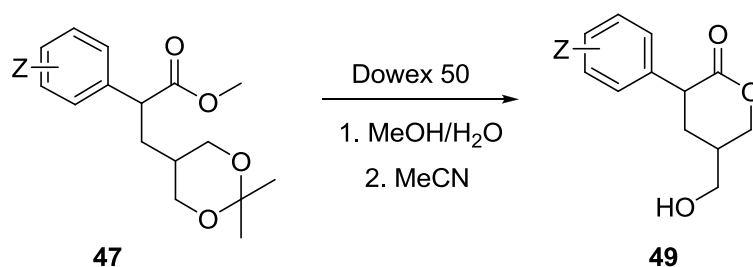
Evakuovaná Schlenkova baňka byla vyžihána a v atmosféře Ar ponechána vychladnout. Do baňky byl vpraven bezvodý THF (50 ml) a baňka byla ochlazena na -10 °C. Dále byl přidán diisopropylamin (6.3 mmol) a 1.6 M BuLi v hexanu (6.6 mmol). Po 10 minutách při -10 °C byla směs ochlazena na -60 °C a k takto připravenému roztoku LDA byl přidán methylester **46** (6.0 mmol) rozpuštěný v bezvodém THF (5 ml). Po 30 minutách při -60 °C byl přidán jodid **45** (6.6 mmol) v bezvodém THF (5 ml), a reakční směs byla postupně během 1 hodiny ohřata na laboratorní teplotu a poté míchána pod inertní atmosférou 12 hodin. Směs byla zředěna EtOAc a vytřepána nasyceným vodným roztokem NH<sub>4</sub>Cl. Ethylacetátová vrstva byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, EtOAc odpařen a produkt přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu s použitím PE/EtOAc 9:1 jako mobilní fáze.

#### Methyl-3-(2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-yl)-2-(4-chlorfenyl)propionát

Výtěžek: 85 %, žlutá olejovitá kapalina<sup>53</sup>. <sup>1</sup>H NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.48-7.42 (m, 2H, AA'BB', Ar), 7.21-7.14 (m, 2H, AA'BB', Ar), 3.90-3.71 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O), 3.65 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.63-3.50 (m, 3H, CH<sub>2</sub>O+H<sub>2</sub>), 2.05-1.93 (m, 1H, CH), 1.81-1.59 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 1.39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

### 5.3.1.3 3-(subst.-fenyl)-5-hydroxymethyltetrahydropyran-2-on (49)<sup>53</sup>

Schéma přípravy:



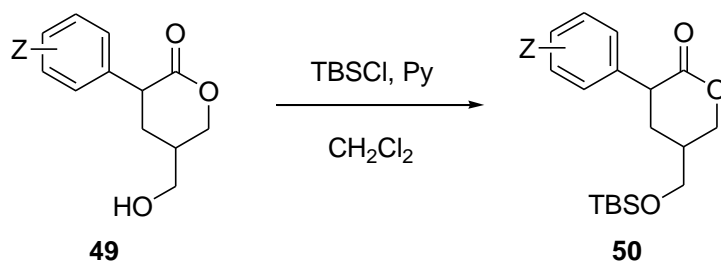
Methylester **47** (4.6 mmol) byl rozpuštěn ve směsi MeOH/H<sub>2</sub>O 3:1 (40 ml). Poté byl přidán Dowex 50 (750 mg) a reakční směs byla zahřívána 2 hodiny. Dowex byl odfiltrován na fritě, filtrát zředěn EtOAc a vytřepán nasyceným vodným roztokem NaCl. Organická vrstva byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Po odfiltrování sušidla a odstranění rozpouštědla byl produkt rozpuštěn v MeCN (40 ml), opět byl přidán Dowex 50 (750 mg) a reakční směs byla intenzivně míchána za laboratorní teploty 24 hodin. Dowex byl odfiltrován na fritě, MeCN byl odpařen a produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu mobilní fází PE/EtOAc 1:1.

### 3-(4-chlorfenyl)-5-hydroxymethyltetrahydropyran-2-on

Výtěžek: 85 %, žlutá olejovitá kapalina<sup>53</sup>. Směs diastereoizomerů. <sup>1</sup>H NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.51-7.44 (m, 2H, AA'BB', Ar, A+B), 7.14-7.09 (m, 2H, AA'BB', Ar, A+B), 4.51-4.26 (m, 2H, H<sub>6</sub>, A+B), 3.84-3.53 (m, 3H, H<sub>3</sub>+CH<sub>2</sub>O, A+B), 2.41-2.05 (m, 3H, H<sub>4</sub>+H<sub>5</sub>, A+B).

### 5.3.1.4 3-(subst.fenyl)-5-*tert*-butyldimethylsilyloxymethyltetrahydropyran-2-on (50)<sup>53</sup>

Schéma přípravy:



Alkohol **49** (4.1 mmol) byl rozpuštěn v suchém CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml), poté byl přikápan suchý pyridin (4.9 mmol) a přidán TBSCl (4.9 mmol) a katalytické množství DMAP. Reakční

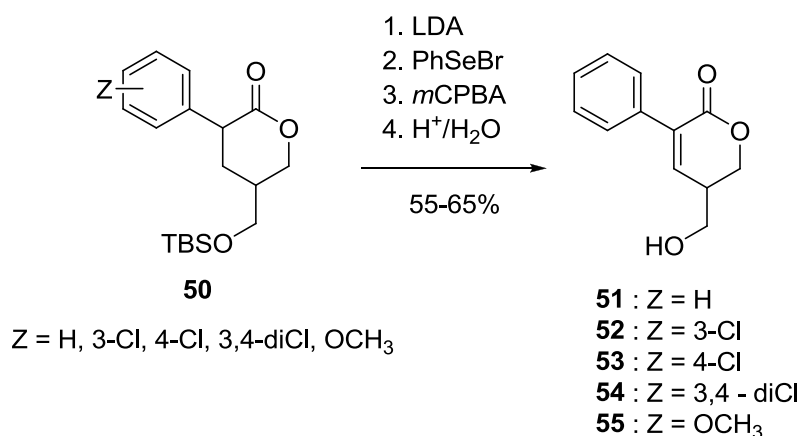
směs byla ponechána 2 hodiny za laboratorní teploty. Směs byla zředěna EtOAc a vytřepána nasyceným vodným roztokem NaCl. Ethylacetátová vrstva byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a rozpouštědlo odpařeno. Produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití mobilní fáze PE/EtOAc 8:2.

### 3-(4-chlorfenyl)-5-*tert*-butyldimethylsilyloxymethyltetrahydropyran-2-on

Výtěžek: 95 %, žlutá olejovitá kapalina<sup>53</sup>. Směs diastereoizomerů. <sup>1</sup>H NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.51-7.44 (m, 2H, AA'BB', Ar, A+B), 7.14-7.09 (m, 2H, AA'BB', Ar, A+B), 4.51-4.26 (m, 2H, H6, A+B), 3.84-3.53 (m, 3H, H3+CH<sub>2</sub>O, A+B), 2.41-2.05 (m, 3H, H4+H5, A+B), 0.89 (s, 9H, CCH<sub>3</sub>, A+B), 0.062 (s, 6H, SiCH<sub>3</sub>, A), 0.054 (s, 6H, SiCH<sub>3</sub>, B).

#### 5.3.1.5 3-(subst.fenyl)-5-hydroxymethyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (51 - 55)<sup>53</sup>

Schéma přípravy:



Ve vyžíhané Schlenkově baňce v atmosféře Ar byl připraven roztok LDA reakcí diisopropylaminu (1.95 mmol) a BuLi (1.6 M roztoku v hexanu, 2.05 mmol) v bezvodém THF (30 ml) při -10 °C. Po 10 minutách byla teplota snížena na -60 °C a pomalu přikapán roztok laktonu **50** (1.86 mmol) v bezvodém THF (3 ml). Po dalších 30 minutách byl do reakční směsi vpraven PhSeBr (2.79 mmol) rozpuštěný opět v bezvodém THF (3 ml). Reakční směs byla ohřáta na laboratorní teplotu a poté ponechána míchat se ještě 4 hodiny. Směs byla zředěna EtOAc a vytřepána nasyceným vodným roztokem NH<sub>4</sub>Cl. Organická fáze byla vysušena a EtOAc odpařen. Produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií a ihned použit do dalšího kroku. Selenid (1.85 mmol) byl rozpuštěn v CHCl<sub>3</sub> (30 ml) a vzniklý roztok byl ochlazen na 0 °C. Poté byla přisypána mCPBA (2.77 mmol) a po 1 hodině při 0 °C byla reakční směs zředěna 5% vodným roztokem Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a následně třikrát vytřepána EtOAc.

Z vysušené organické fáze bylo odpařeno rozpouštědlo a produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu. Jako eluent byl použit PE, dále směs PE/Et<sub>2</sub>O v poměru 97:3 až 9:1. Nenasycený lakton s TBS skupinou (1.00 mmol) byl rozpuštěn ve směsi CH<sub>3</sub>COOH/H<sub>2</sub>O/THF (3:1:1, 10 ml) a reakční směs byla míchána po dobu 15 hodin za laboratorní teploty. Následně byla směs zředěna EtOAc a vytřepána nasyceným vodným roztokem NaCl. Po vysušení organické vrstvy bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a odpaření rozpouštědel byl získaný produkt přečištěn pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu mobilní fází PE až PE/EtOAc 6:4.

### **3-fenyl-5-hydroxymethyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (51)**

Výtěžek: 55 %, bílá krystalická látka t.t. 42-44 °C; <sup>1</sup>H NMR: (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) δ 7.51-7.43 (m, 2H, Ar), 7.39-7.28 (m, 3H, Ar), 7.08 (d, 1H, *J*=4.1 Hz, H<sub>4</sub>), 4.55-4.48 (m, H, H<sub>6</sub>), 4.46-4.38 (m, 1H, H<sub>6'</sub>), 4.20 (t, 1H, *J*=5.5 Hz, OH), 3.83-3.64 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O), 2.95-2.83 (m, 1H, H<sub>5</sub>); <sup>13</sup>C NMR: (75 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) δ 164.2, 144.8, 137.4, 134.0, 129.6, 129.5, 129.04, 129.02, 69.0, 61.8, 39.1; IR: (KBr) *v*<sub>max</sub> 3401, 2871, 1697, 1384, 1171, 697 cm<sup>-1</sup>; LRMS: 205 (M<sup>+</sup> +H, 100), 174 (2), 155 (2), 145 (2), 128 (9), 115 (10), 102 (3), 91 (2), 77 (1), 63 (2), 57 (1), 51 (2).

### **3-(3-chlorfenyl)-5-hydroxymethyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (52)**

Výtěžek: 54 %, bílá krystalická látka t.t. 130-133 °C; <sup>1</sup>H NMR: (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) δ 7.57-7.53 (m, 1H, Ar), 7.48-7.32 (m, 3H, Ar), 7.18 (d, 1H, *J*=4.1 Hz, H<sub>4</sub>), 4.55 (ddd, 1H, *J*<sub>1</sub>=0.8 Hz, *J*<sub>2</sub>=5.0 Hz, *J*<sub>3</sub>=11.0 Hz, H<sub>6</sub>), 4.45 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub>=7.5 Hz, *J*<sub>2</sub>=11.0 Hz, H<sub>6'</sub>), 4.22 (t, 1H, *J*=5.5 Hz, OH), 3.84-3.67 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O), 2.98-2.88 (m, 1H, H<sub>5</sub>); <sup>13</sup>C NMR: (75 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) δ 163.6, 145.8, 139.1, 134.1, 132.3, 130.4, 129.2, 128.6, 127.8, 68.7, 61.4, 38.8; IR: (KBr) *v*<sub>max</sub> 3444, 1686, 1466, 1179, 1053 cm<sup>-1</sup>; LRMS: 256 (M<sup>+</sup>-2Me, HCl, 62), 254 (100), 241 (10), 226 (45), 191 (60), 175 (55), 162 (78), 149 (29), 139 (40), 126 (54), 115 (18), 99 (44), 87 (20), 73 (69), 63 (35), 50 (42).

### **3-(4-chlorfenyl)-5-hydroxymethyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (53)**

Výtěžek: 52 %, bílá krystalická látka t.t. 99 °C; <sup>1</sup>H NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43-7.37 (m, 2H, AA'BB', Ar), 7.36-7.30 (m, 2H, AA'BB', Ar), 6.94 (d, 1H, *J*=4.4 Hz, H<sub>4</sub>), 4.57-4.41 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 3.84-3.71 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O), 2.96-2.81 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 2.23 (bs, 1H, OH); <sup>13</sup>C NMR: (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.6, 142.6, 134.5, 133.5, 132.7, 129.6, 128.4, 67.9, 61.2, 37.4; LRMS: 239 (M<sup>+</sup> +H, 100), 222 (4), 215 (2), 204 (1), 145 (1), 116 (2), 106 (7), 103 (4).

### 3-(3,4-dichlorfenyl)-5-hydroxymethyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (54)

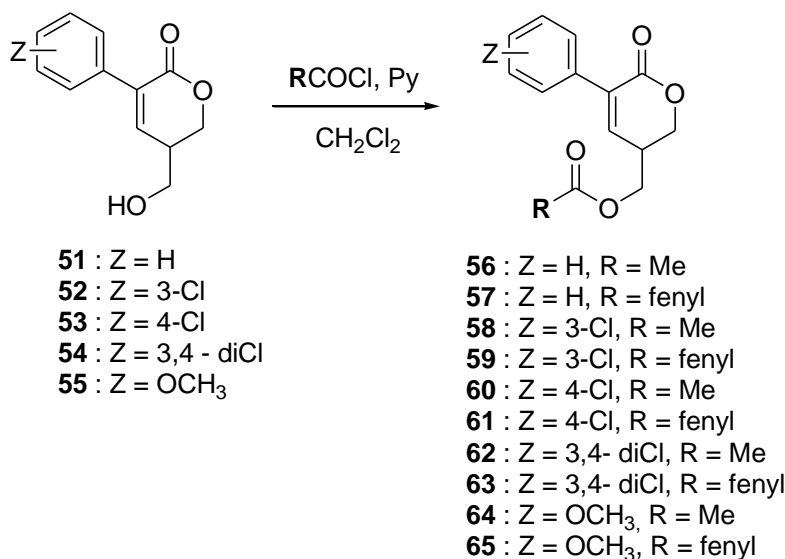
Výtěžek: 56 %, bílá krystalická látka t.t. 94-98 °C;  $^1\text{H NMR}$ : (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  7.74 (d, 1H,  $J=1.9$  Hz, ArH2), 7.65-7.41 (d, 2H, ArH5+H6), 7.24 (d, 1H,  $J=4.4$  Hz, H4), 4.60-4.40 (m, 2H, H6), 4.23 (t, 1H,  $J=5.5$  Hz, OH), 3.87-3.65 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.01-2.88 (m, 1H, H5);  $^{13}\text{C NMR}$ : (75 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  163.5, 146.3, 137.5, 132.11, 132.08, 131.3, 131.2, 130.9, 129.3, 68.7, 61.3, 38.8; **IR**: (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  3493, 1699, 1473, 1171, 1051  $\text{cm}^{-1}$ ; **LRMS**: 273 ( $\text{M}^+$ , 50), 254 (12), 242 (95), 224 (15), 207 (25), 197 (83), 178 (80), 172 (20), 162 (100), 149 (89), 127 (72), 115 (86), 99 (16), 87 (18), 75 (25), 63 (28), 50 (26).

### 3-(4-methoxyfenyl)-5-hydroxymethyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (55)

Výtěžek: 50 %, nažloutlá olejovitá kapalina;  $^1\text{H NMR}$ : (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  7.47-7.40 (m, 2H, AA'BB', Ar), 6.99 (d, 1H,  $J=4.1$  Hz, H4), 6.93-6.87 (m, 2H, AA'BB', Ar), 4.52-4.45 (m, 1H, H6), 4.43-4.35 (m, 1H, H6'), 4.18 (t, 1H,  $J=5.5$  Hz, OH), 3.79 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.79-3.63 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.91-2.81 (m, 1H, H5);  $^{13}\text{C NMR}$ : (75 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  164.1, 160.5, 142.8, 133.0, 130.4, 129.3, 114.1, 68.6, 61.5, 55.5, 38.7; **IR**: ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{max}}$  3622, 3012, 2839, 1720, 1609, 1513, 1466  $\text{cm}^{-1}$ ; **LRMS**: 234 ( $\text{M}^+$ , 100), 217 (2), 203 (10), 185 (2), 175 (15), 160 (14), 147 (9), 131 (4), 115 (9), 102 (5), 89 (4), 77 (2), 63 (3), 51 (2).

#### 5.3.1.6 5-acyloxymethyl-3-(subst.fenyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (56 - 65)

Schéma přípravy:



Alkohol (**51** – **55**) (0.20 mmol) byl pod atmosférou Ar rozpuštěn v suchém  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 ml) a reakční směs byla ochlazena na 0 °C. Poté byl přikapán suchý pyridin (0.30 mmol), acylchlorid (0.30 mmol) a reakční směs byla ponechána míchat se po dobu 12 hodin. Poté byla směs zředěna EtOAc a vytřepána nasyceným vodným roztokem NaCl. Organická fáze byla vysušena bezvodým  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a rozpouštědlo bylo odpařeno. Produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu mobilní fází PE/EtOAc 7:3.

#### **5-acetyloxymethyl-3-fenyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (56)**

Výtěžek: 90 %, bezbarvá olejovitá kapalina;  $^1\text{H NMR}$ : (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.49-7.33 (m, 5H, Ar), 6.87 (d, 1H,  $J=4.7$  Hz, H4), 4.58-4.51 (m, 1H, H6), 4.44-4.37 (m, 1H, H6'), 4.28 (dd, 1H,  $J_1=5.5$  Hz,  $J_2=11.3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.18 (dd, 1H,  $J_1=7.4$  Hz,  $J_2=11.3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.08-2.97 (m, 1H, H5), 2.10 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{COO}$ );  $^{13}\text{C NMR}$ : (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.6, 163.1, 140.5, 134.9, 134.3, 128.6, 128.32, 128.28, 67.8, 62.3, 34.5, 20.7; **IR**: ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{max}}$  3020, 2960, 2102, 1730, 1375  $\text{cm}^{-1}$ ; **LRMS**: 246 ( $\text{M}^+$ , 12), 238 (15), 237 (10), 225 (8), 172 (30), 149 (100), 139 (38), 97 (12).

#### **5-benzoyloxymethyl-3-fenyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (57)**

Výtěžek: 85 %, bílá krystalická látka t.t. 67 °C;  $^1\text{H NMR}$ : (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.08-7.98 (m, 2H, Ar), 7.66-7.55 (m, 1H, Ar), 7.52-7.32 (m, 7H, Ar), 6.87 (d, 1H,  $J=4.7$  Hz, H4), 4.58-4.51 (m, 1H, H6), 4.44-4.37 (m, 1H, H6'), 4.28 (dd, 1H,  $J_1=5.5$  Hz,  $J_2=11.3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.18 (dd, 1H,  $J_1=7.4$  Hz,  $J_2=11.3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.08-2.97 (m, 1H, H5), 2.10 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{COO}$ );  $^{13}\text{C NMR}$ : (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.6, 163.1, 140.5, 134.9, 134.5, 134.5, 129.6, 129.3, 128.6, 128.6, 128.3, 128.3, 67.9, 62.8, 34.7, **LRMS**: 309 ( $\text{M}^+$ , 12), 265 (15), 265 (10), 233 (8), 204 (15), 175 (100), 133 (32), 97 (8).

#### **5-acetyloxymethyl-3-(3-chlorfenyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (58)**

Výtěžek: 90 %, bezbarvá olejovitá kapalina;  $^1\text{H NMR}$ : (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.47-7.45 (m, 1H, Ar), 7.38-7.30 (m, 3H, Ar), 6.90 (d, 1H,  $J=4.7$  Hz, H4), 4.58-4.51 (m, 1H, H6), 4.44-4.37 (m, 1H, H6'), 4.28 (dd, 1H,  $J_1=5.5$  Hz,  $J_2=11.3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.19 (dd, 1H,  $J_1=7.4$  Hz,  $J_2=11.3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.10-2.98 (m, 1H, H5), 2.10 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{COO}$ );  $^{13}\text{C NMR}$ : (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.6, 162.7, 141.6, 136.5, 134.1, 133.2, 129.5, 128.7, 128.4, 126.6, 67.9, 62.2, 34.6, 20.7; **IR**: ( $\text{CDCl}_3$ )  $\nu_{\text{max}}$  2956, 2258, 1732, 1470, 1366  $\text{cm}^{-1}$ ; **LRMS**: 281 ( $\text{M}^+$ , 26), 266 (46), 238 (12), 202 (100), 193 (7), 177 (26), 147 (32), 115 (27), 101 (22), 73 (40), 63 (32), 50 (17).

**5-benzoyloxymethyl-3-(3-chlorfenyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (59)**

Výtěžek: 86 %, bílá krystalická látka t.t. 114 °C; <sup>1</sup>H NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.08-7.98 (m, 2H, Ar), 7.66-7.55 (m, 1H, Ar), 7.52-7.45 (m, 3H, Ar), 7.38-7.30 (m, 3H, Ar), 6.90 (d, 1H, *J*=4.7 Hz, H<sub>4</sub>), 4.58-4.51 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 4.44-4.37 (m, 1H, H<sub>6</sub>'), 4.28 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub>=5.5 Hz, *J*<sub>2</sub>=11.3 Hz, CH<sub>2</sub>O), 4.19 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub>=7.4 Hz, *J*<sub>2</sub>=11.3 Hz, CH<sub>2</sub>O), 3.10-2.98 (m, 1H, H<sub>5</sub>); <sup>13</sup>C NMR: (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.7, 162.7, 141.6, 136.5, 134.1, 133.2, 130.3, 129.5, 129.1, 129.0, 128.7, 128.6, 128.4, 126.6, 67.9, 62.2, 34.6, 20.7; LRMS: 344 (M<sup>+</sup>, 26), 342 (10), 305 (15), 257 (100), 230 (4), 203 (32), 187 (20), 118 (17), 106 (25).

**5-acetyloxymethyl-3-(4-chlorfenyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (60)**

Výtěžek: 87 %, bílá krystalická látka t.t. 97 °C; <sup>1</sup>H NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43-7.37 (m, 2H, AA'BB', Ar), 7.36-7.30 (m, 2H, AA'BB', Ar), 6.87 (d, 1H, *J*=4.4 Hz, H<sub>4</sub>), 4.53 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub>=4.7 Hz, *J*<sub>2</sub>=11.0 Hz, H<sub>6</sub>), 4.39 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub>=6.3 Hz, *J*<sub>2</sub>=11.3 Hz, H<sub>6</sub>'), 4.27 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub>=5.2 Hz, *J*<sub>2</sub>=11.3 Hz, OCH<sub>2</sub>), 4.17 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub>=7.4 Hz, *J*<sub>2</sub>=11.5 Hz, OCH<sub>2</sub>), 3.09-2.95 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 2.09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COO); <sup>13</sup>C NMR: (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.6, 162.8, 140.9, 134.6, 133.3, 133.2, 129.6, 128.4, 67.8, 62.2, 34.5, 20.7; LRMS: 281 (M<sup>+</sup> +H, 100), 272 (8), 263 (3), 242 (1), 240 (6), 222 (18), 204 (13), 187 (1).

**5-benzoyloxymethyl-3-(4-chlorfenyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (61)**

Výtěžek: 85 %, bílá krystalická látka t.t. 125-126 °C; <sup>1</sup>H NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.08-7.98 (m, 2H, Ar), 7.66-7.55 (m, 1H, Ar), 7.52-7.30 (m, 6H, Ar), 6.96 (d, 1H, *J*=4.4 Hz, H<sub>4</sub>), 4.66-4.41 (m, 4H, H<sub>6</sub>, OCH<sub>2</sub>), 3.25-3.14 (m, 1H, H<sub>5</sub>); <sup>13</sup>C NMR: (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.1, 162.9, 140.9, 134.7, 133.7, 133.5, 130.2, 129.7, 129.6, 129.2, 128.6, 128.5, 68.00, 62.7, 34.8; LRMS: 343 (M<sup>+</sup> +H, 100), 339 (8), 302 (10), 280 (11), 264 (9), 254 (8), 222 (5), 216 (1).

**5-acetyloxymethyl-3-(3,4-dichlorfenyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (62)**

Výtěžek: 89 %, bílá krystalická látka t.t. 75-78 °C; <sup>1</sup>H NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.58 (d, 1H, *J*=2.2 Hz, ArH<sub>2</sub>), 7.45 (d, 1H, *J*=8.5 Hz, ArH<sub>5</sub>), 7.33 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub>=2.2 Hz, *J*<sub>2</sub>=8.5 Hz, ArH<sub>6</sub>), 6.91 (d, 1H, *J*=4.4 Hz, H<sub>4</sub>), 4.58-4.51 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 4.45-4.37 (m, 1H, H<sub>6</sub>'), 4.28 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub>=5.5 Hz, *J*<sub>2</sub>=11.3 Hz, CH<sub>2</sub>O), 4.19 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub>=7.4 Hz, *J*<sub>2</sub>=11.3 Hz, CH<sub>2</sub>O), 3.10-2.98 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 2.10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COO); <sup>13</sup>C NMR: (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.6, 162.5, 141.8, 134.7, 133.0, 132.5, 132.3, 130.6, 130.2, 127.7, 67.9, 62.2, 34.6, 20.7; IR: (CDCl<sub>3</sub>) ν<sub>max</sub> 2956, 2899, 1731, 1471, 1366 cm<sup>-1</sup>; LRMS: 297 (M<sup>+</sup>-OH<sub>2</sub>, 2), 281 (8), 265 (7), 247 (5), 235 (49),

221 (12), 207 (8), 191 (4), 173 (100), 158 (15), 147 (87), 134 (20), 121 (25), 105 (21), 91 (30), 73 (75), 59 (20); **C,H,N**: vypočteno 53.36% C, 3.84% H; nalezeno 53.35% C, 4.12% H.

**5-benzoyloxymethyl-3-(3,4-dichlorfenyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (63)**

Výtěžek: 86 %, bílá krystalická látka t.t. 128-130 °C; **<sup>1</sup>H NMR**: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.06-8.01 (m, 2H, Ar), 7.65-7.57 (m, 2H, Ar), 7.51-7.41 (m, 3H, Ar), 7.33 (dd, 1H,  $J_1=2.2$  Hz,  $J_2=8.5$  Hz, Ar), 6.99 (d, 1H,  $J=4.4$  Hz, H4), 4.67-4.42 (m, 4H, H6, OCH<sub>2</sub>), 3.26-3.15 (m, 1H, H5); **<sup>13</sup>C NMR**: (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.1, 162.5, 141.7, 134.7, 133.6, 133.0, 132.5, 132.5, 130.3, 130.2, 129.7, 129.1, 128.6, 127.7, 68.0, 62.7, 34.8; **LRMS**: 377 (M<sup>+</sup>+H, 1), 333 (34), 305 (100), 280 (2), 255 (3), 244 (1), 215 (1), 187 (1), 166 (1).

**5-acetyloxymethyl-3-(4-methoxyfenyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (64)**

Bílá krystalická látka t.t. 85-86 °C; **<sup>1</sup>H NMR**: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.44-7.38 (m, 2H, AA'BB', Ar), 6.94-6.86 (m, 2H, AA'BB', Ar), 6.80 (d, 1H,  $J=4.7$  Hz, H4), 4.56-4.49 (m, 1H, H6), 4.42-4.34 (m, 1H, H6'), 4.27 (dd, 1H,  $J_1=5.2$  Hz,  $J_2=11.3$  Hz, CH<sub>2</sub>O), 4.16 (dd, 1H,  $J_1=7.7$  Hz,  $J_2=11.3$  Hz, CH<sub>2</sub>O), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.06-2.94 (m, 1H, H5), 2.09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COO); **<sup>13</sup>C NMR**: (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.7, 163.4, 159.9, 138.9, 133.7, 129.6, 127.3, 113.7, 67.8, 62.8, 55.3, 34.5, 20.7; **IR**: (CDCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\max}$  2957, 1727, 1608, 1513, 1467 cm<sup>-1</sup>; **LRMS**: 277 (M<sup>+</sup>+H, 4), 256 (1), 249 (1), 235 (26), 217 (100), 199 (12), 184 (4), 173 (4), 171 (10), 158 (2), 141 (1), 135 (1), 123 (1); **C,H,N**: vypočteno 65.21% C, 5.84% H; nalezeno 65.03% C, 5.93% H.

**5-benzoyloxymethyl-3-(4-methoxyfenyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (65)**

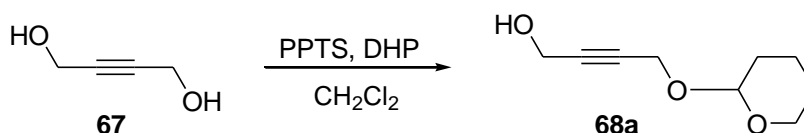
Bílá krystalická látka t.t. 85-86 °C; **<sup>1</sup>H NMR**: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.08-7.98 (m, 2H, Ar), 7.66-7.55 (m, 1H, Ar), 7.52-7.38 (m, 4H, Ar), 6.94-6.86 (m, 2H, AA'BB', Ar), 6.80 (d, 1H,  $J=4.7$  Hz, H4), 4.56-4.49 (m, 1H, H6), 4.42-4.34 (m, 1H, H6'), 4.27 (dd, 1H,  $J_1=5.2$  Hz,  $J_2=11.3$  Hz, CH<sub>2</sub>O), 4.16 (dd, 1H,  $J_1=7.7$  Hz,  $J_2=11.3$  Hz, CH<sub>2</sub>O), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.22-3.12 (m, 1H, H5); **<sup>13</sup>C NMR**: (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.2, 163.4, 159.9, 138.9, 133.8, 129.6, 129.5, 129.3, 128.5, 127.3, 113.7, 67.9, 62.9, 55.3, 34.5; **LRMS**: 340 (M<sup>+</sup>+H, 4), 319 (1), 312 (1), 298 (26), 277 (100), 235 (12), 209 (4), 178 (4), 175 (10), 159 (2), 143 (1), 138 (1), 123 (1).



### 5.3.2 Příprava syntonů typu E

#### 4-(tetrahydropyran-2-yloxy)but-2-yn-1-ol (**68a**)<sup>167</sup>

Schéma přípravy:

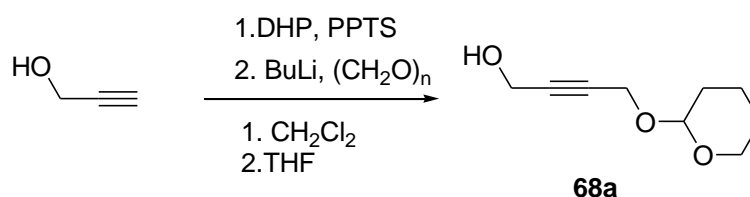


Postup přípravy:

But-2-yn-1,4-diol **67** (3.50 g, 40.70 mmol) byl rozpuštěn v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 ml). Poté byl přidán pyridinium-*p*-toluensulfonát (0.51 g, 2.03 mmol) a následně 3,4-dihydro-2*H*-pyran (3.42g , 40.70 mmol). Po 4 hodinách byl z reakční směsi odpařen CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a zbytek byl vytřepán mezi EtOAc a 5% vodný roztok Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Organická fáze byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a rozpouštědlo bylo odstraněno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití mobilní fáze PE/EtOAc 8:2.

Výtěžek: 50%, nažloutlá olejovitá kapalina<sup>167</sup>.

Schéma přípravy:



Postup přípravy:

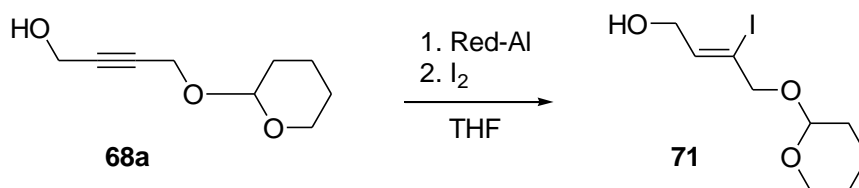
Propargylalkohol (1.25 g, 22.3 mmol) byl rozpuštěn v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (22 ml). Poté byl přidán pyridinium-*p*-toluensulfonát (278.7 mg, 1.11 mmol) a 3,4-dihydro-2*H*-pyran (1.88 g, 22.3 mmol) a reakční směs se míchala 12 hodin. Následně byla zředěna Et<sub>2</sub>O, vzniklá směs byla vytřepána 5% vodným roztokem Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Organická vrstva byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a rozpouštědlo odstraněno. Surový produkt byl rozpuštěn v bezvodém THF (10 ml) pod atmosférou Ar a ochlazen na -78°C. Poté se k němu přidal roztok 2.5M BuLi (9.8 ml, 24.5 mmol) a po jedné hodině byla přidána suspenze paraformaldehydu (1.0 g, 33.4 mmol)

v bezvodém THF (10 ml) a reakční směs byla postupně ohřáta na laboratorní teplotu. Poté byla reakční směs vytřepána mezi EtOAc a nasycený vodný roztok  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Po vysušení ethylacetátové vrstvy a odpaření rozpouštědel byl produkt přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití mobilní fáze PE/EtOAc 7:3.

Výtěžek: 80%, nažloutlá olejovitá kapalina.<sup>167</sup>

### (Z)-3-jod-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)but-2-en-1-ol (71)<sup>105</sup>

Schéma přípravy:



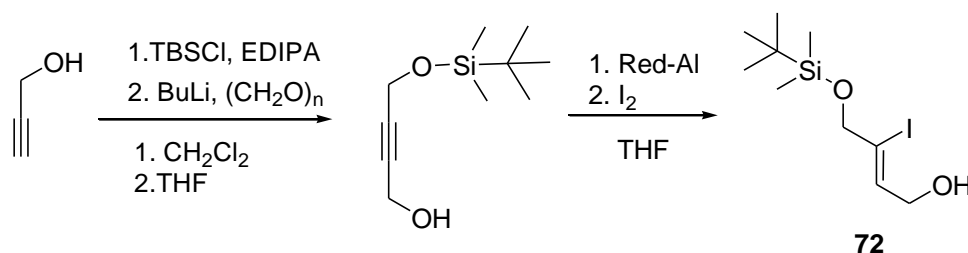
Postup přípravy:

Do vyžíhané Schlenkovy baňky byl pod atmosférou Ar vpraven suchý THF (6 ml), který byl následně ochlazen na 0 °C. Poté byl přikapán Red-Al® (10.30 mmol) a roztok alkoholu **68a** (1.0 g, 5.90 mmol) v suchém THF (6 ml). Reakční směs byla míchána 1 hodinu při 0 °C, poté byl přidán EtOAc (2 ml) a směs byla za této teploty míchána ještě 10 minut. Po ochlazení na -78 °C byl Ar přikapán roztok  $\text{I}_2$  (1.86 g, 7.34 mmol) v suchém THF (8 ml). Reakční směs pak byla postupně ohřáta na laboratorní teplotu, a poté vylita do  $\text{Et}_2\text{O}$ . Vzniklá směs byla vytřepána směsí roztoků 5% vodného  $\text{NaHCO}_3$  a nasyceného vodného roztoku  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (1:1). Organická vrstva byla vysušena bezvodým  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a rozpouštědlo odstraněno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití mobilní fáze PE/EtOAc 8:2.

Výtěžek: 86%, nažloutlá olejovitá kapalina.<sup>105</sup>

**(Z)-3-jod-4-[(*tert*-butyl)dimethylsilyloxy]but-2-en-1-ol (72)**<sup>106</sup>

Schéma přípravy:



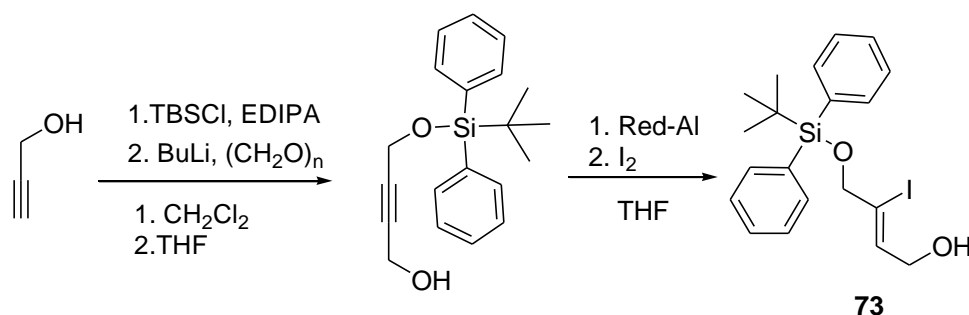
Postup přípravy:

Propargylalkohol (1.25 g, 22.3 mmol) byl rozpuštěn v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (22 ml). Poté byl přidán diisopropylethylamin (5.8 ml, 33.3 mmol), DMAP (136 mg, 1.1 mmol) a TBSCl (3.52 g, 23.4 mmol) a reakční směs se míchala 12 hodin. Následně byla zředěna Et<sub>2</sub>O, vzniklá směs byla vytřepána nejdříve 1N vodným roztokem HCl, pak 5% vodného roztokem NaHCO<sub>3</sub> a nakonec nasyceným vodným roztokem NaCl. Organická vrstva byla vysušena bezvodným Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a rozpouštědlo odstraněno. Surový produkt byl rozpuštěn v THF (10 ml) a ochlazen na -78 °C. Poté se k němu přidal roztok 2.5M BuLi (9.8 ml, 24.5 mmol) a po jedné hodině byla přidána suspenze paraformaldehydu (1.0 g, 33.4 mmol) v THF (10 ml) a reakční směs byla postupně ohřáta na laboratorní teplotu. Poté byla reakční směs vytřepána mezi EtOAc a nasycený vodný roztok NH<sub>4</sub>Cl. Po vysušení ethylacetátové vrstvy a odpaření rozpouštědel byl produkt přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití mobilní fáze PE/EtOAc 7:3. Poté byl produkt (1.18 g, 5.90 mmol) předchozí reakce přenesen do vyžehané Schlenkovy baňky pod atmosférou Ar, následně přidán suchý THF (6 ml), který byl ochlazen na 0 °C. Poté byl přikapán Red-Al® ml, (10.30 mmol). Reakční směs byla míchána 1 hodinu při 0 °C, poté byl přidán EtOAc (2 ml) a směs byla za této teploty míchána ještě 10 minut. Po ochlazení na -78 °C byl pod Ar přikapán roztok I<sub>2</sub> (1.86 g, 7.34 mmol) v suchém THF (8 ml). Reakční směs pak byla postupně ohřáta na laboratorní teplotu, a poté vylita do Et<sub>2</sub>O. Vzniklá směs byla vytřepána směsí 5% vodného roztoku NaHCO<sub>3</sub> a nasyceného vodného roztoku Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (1:1). Organická vrstva byla vysušena bezvodným Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a rozpouštědlo odstraněno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití mobilní fáze PE/Et<sub>2</sub>O 8:2.

Výtěžek: 62%, nažloutlá olejovitá kapalina.<sup>106</sup>

### (Z)-3-jod-4-[(*tert*-butyl)difenylsilyloxy]but-2-en-1-ol (**73**)<sup>107</sup>

Schéma přípravy:



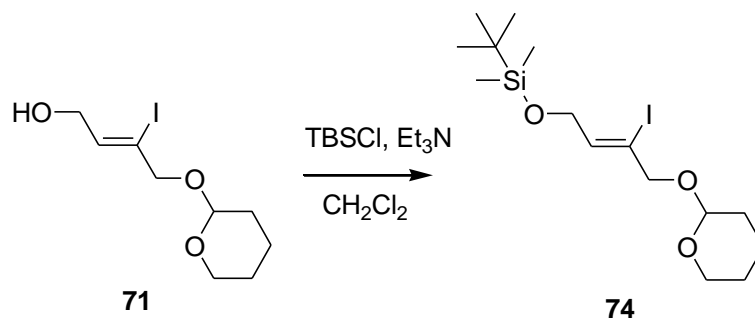
Postup přípravy:

Propargylalkohol (1.25 g, 22.3 mmol) byl rozpuštěn v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (22 ml). Poté byl přidán diisopropylethylamin (5.8 ml, 33.3 mmol), DMAP (136 mg, 1.1 mmol) a TBPSCI (6.41 g, 23.4 mmol) a reakční směs se míchala 12 hodin. Následně byla zředěna Et<sub>2</sub>O, vzniklá směs byla vytřepána nejdříve 1N vodným roztokem HCl, pak 5% vodným roztokem NaHCO<sub>3</sub> a nakonec nasyceným vodným roztokem NaCl. Organická vrstva byla vysušena bezvodným Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a rozpouštědlo odstraněno. Surový produkt byl rozpuštěn v THF (10 ml) a ochlazen na -78°C. Poté se k němu přidal roztok 2.5M BuLi (9.8 ml, 24.5 mmol) a po jedné hodině byla přidána suspenze paraformaldehydu (1.00 g, 33.4 mmol) v THF (10 ml) a reakční směs byla postupně ohřáta na laboratorní teplotu. Poté byla reakční směs vytřepána mezi EtOAc a nasycený vodný roztok NH<sub>4</sub>Cl. Po vysušení ethylacetátové vrstvy a odpaření rozpouštědel byl produkt přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití mobilní fáze PE/EtOAc 7:3. Poté byl produkt (1.91 g, 5.9 mmol) předchozí reakce přenesen do vyžehané Schlenkovy baňky pod atmosférou Ar, následně přidán suchý THF (6 ml), který byl ochlazen na 0 °C. Poté byl přikapán Red-Al® ml, (10.3 mmol). Reakční směs byla míchána 1 hodinu při 0 °C, poté byl přidán EtOAc (2 ml) a směs byla za této teploty míchána ještě 10 minut. Po ochlazení na -78 °C byl pod Ar přikapán roztok I<sub>2</sub> (1.86 g, 7.3 mmol) v suchém THF (8 ml). Reakční směs pak byla postupně ohřáta na laboratorní teplotu, a poté vylita do Et<sub>2</sub>O. Vzniklá směs byla vytřepána směsí 5% vodného roztoku NaHCO<sub>3</sub> a nasyceného vodného roztoku Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (1:1). Organická vrstva byla vysušena bezvodným Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a rozpouštědlo odstraněno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití mobilní fáze PE/Et<sub>2</sub>O 8:2.

Výtěžek: 63%, nažloutlá olejovitá kapalina.<sup>107</sup>

### (Z)-2-jod-4-*tert*-butyldimethylsilyloxy-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)but-2-en (74)

Schéma přípravy:



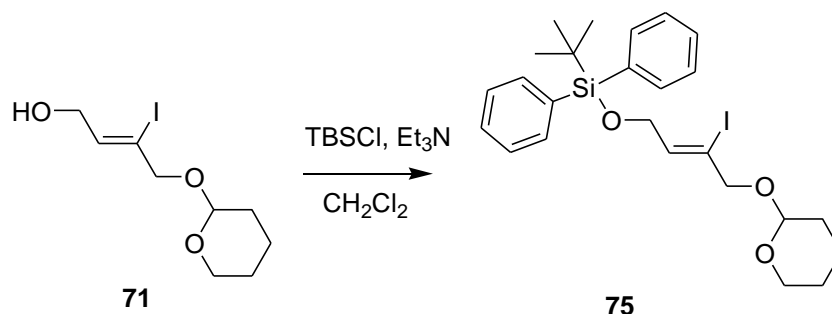
Postup přípravy:

K roztoku alkoholu **71** (0.400 g, 1.34 mmol) v bezvodém CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 ml) pod atmosférou Ar byl přidán Et<sub>3</sub>N (0.28 ml, 2.0 mmol), poté TBSCl (0.24 g, 1.6 mmol) a následně katalytické množství DMAP. Reakční směs byla ponechána 12 hodin při laboratorní teplotě a posléze byla vytřepána mezi EtOAc a nasycený vodný roztok NaCl. Po vysušení ethylacetátové vrstvy a odpaření rozpouštědel byl produkt vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu mobilní fází PE/EtOAc 8:2.

Výtěžek: 94%, nažloutlá olejovitá kapalina.<sup>168</sup>

### (Z)-2-jod-4-*tert*-butyldifenylsilyloxy-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)but-2-en (75)

Schéma přípravy:



Postup přípravy:

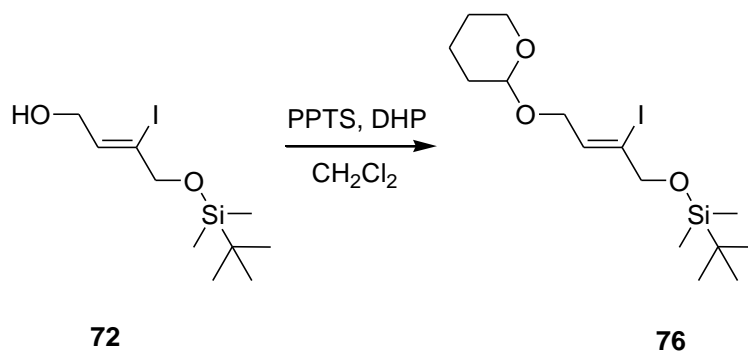
K roztoku alkoholu **71** (0.400 g, 1.34 mmol) v bezvodém CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 ml) pod atmosférou Ar byl přidán Et<sub>3</sub>N (0.28 ml, 2.0 mmol), poté TBPSCI (0.44 g, 1.6 mmol) a následně katalytické množství DMAP. Reakční směs byla ponechána 12 hodin při laboratorní teplotě

a poté vytřepána mezi EtOAc a nasycený vodný roztok NaCl. Po vysušení ethylacetátové vrstvy a odpaření rozpouštědel byl produkt vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu mobilní fází PE/EtOAc 8:2.

Výtěžek: 93%, nažloutlá olejovitá kapalina;  $^1\text{H NMR}$ : (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.74-7.65 (m, 5H, Ar), 7.45-7.35 (m, 5H, Ar), 6.30-6.24 (m, 1H, CH), 4.66 (t, 1H,  $J=3.3$  Hz, OCH), 4.35-4.29 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.29-4.25 (m, 1H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.21-4.17 (m, 1H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.93-3.83 (m, 1H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.57-3.48 (m, 1H,  $\text{OCH}_2$ ), 1.92-1.48 (m, 6H,  $\text{CH}_2$ ), 1.06 (s, 9H,  $\text{CH}_3$ ).

### (Z)-2-jod-1-*tert*-butyldimethylsilyloxy-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)but-2-en (76)

Schéma přípravy:



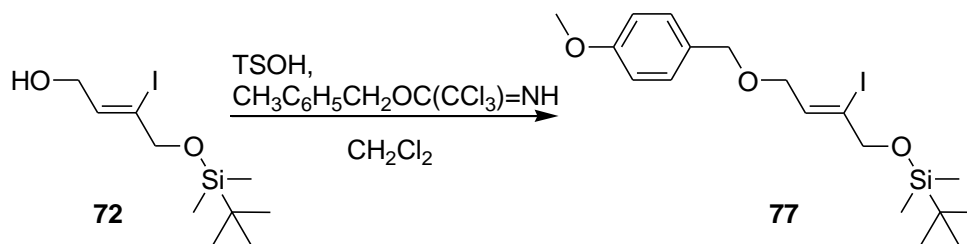
Postup přípravy:

Alkohol **72** (328.3 mg, 1.0 mmol) byl pod atmosférou Ar rozpuštěn v bezvodém  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.7 ml). Poté byl přidán pyridinium-*p*-toluensulfonát (12.5 mg, 0.05 mmol) a následně 3,4-dihydro-2*H*-pyran (84.1 mg, 1.0 mmol). Po 4 hodinách byl z reakční směsi odpařen  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a zbytek byl vytřepán mezi EtOAc a 5% vodný roztok  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Organická fáze byla vysušena bezvodým  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a rozpouštědlo bylo odstraněno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití mobilní fáze PE/EtOAc 8:2.

Výtěžek: 82%, nažloutlá olejovitá kapalina;  $^1\text{H NMR}$ : (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.30-6.23 (m, 1H, CH), 4.67-4.63 (m, 1H, OCH), 4.41-4.19 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.15-4.10 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.90-3.80 (m, 1H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.53-3.46 (m, 1H,  $\text{OCH}_2$ ), 1.88-1.41 (m, 6H,  $\text{CH}_2$ ), 0.91 (s, 9H,  $\text{CH}_3$ ), 0.074 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ).

**(Z)-2-jod-1-*tert*-butyldimethylsilyloxy-4-(4-methoxybenzyloxy)but-2-en (77)**

Schéma přípravy:



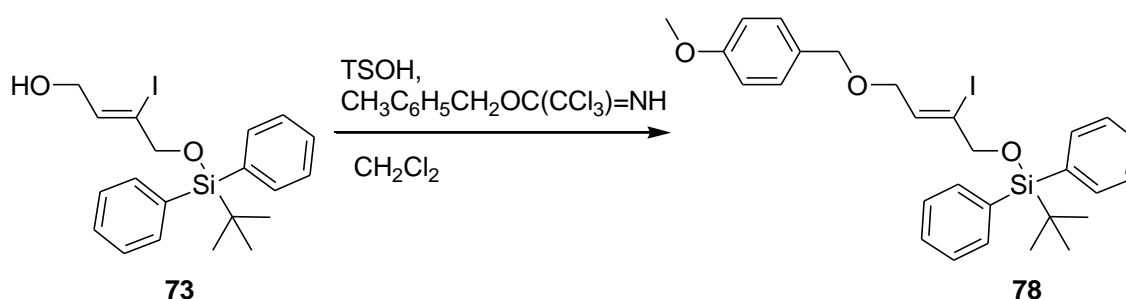
Postup přípravy:

Alkohol **72** (328.3 mg, 1.0 mmol) pod atmosférou Ar byl rozpuštěn v bezvodém  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (22 ml). Poté byl přidán pyridinium-*p*-toluensulfonát (25.1 mg, 0.1 mmol) a následně *para*-methoxybenzoyltrichloroacetamid (423.8 mg, 1.5 mmol). Po 4 hodinách byl z reakční směsi odpařen  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a zbytek byl vytřepán mezi EtOAc a 5% vodný roztok  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Organická fáze byla vysušena bezvodým  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a rozpouštědlo bylo odstraněno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití mobilní fáze PE/EtOAc 8:2.

Výtěžek: 71%, nažloutlá olejovitá kapalina;  $^1\text{H NMR}$ : (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.30-7.25 (m, 2H, AA'BB'), 6.91-6.87 (m, 2H, AA'BB'), 6.30-6.23 (m, 1H, CH), 4.46 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.27-4.24 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.17-4.13 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.81 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 0.93 (s, 9H,  $\text{CH}_3$ ), 0.10 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ).

**(Z)-2-jod-1-*tert*-butyldifenylsilyloxy-4-(4-methoxybenzyloxy)but-2-en (78)**

Schéma přípravy:



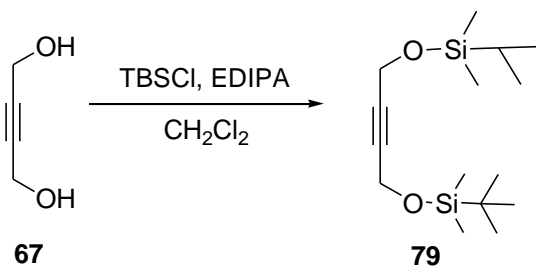
Postup přípravy:

Alkohol **73** (452.4 mg, 1.0 mmol) pod atmosférou Ar byl rozpuštěn v bezvodém CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (22 ml). Poté byl přidán pyridinium-*p*-toluensulfonát (25.1 mg, 0.1 mmol) a následně *para*-methoxybenzoyltrichloroacetamid (423.8 mg, 1.5 mmol). Po 4 hodinách byl z reakční směsi odpařen CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a zbytek byl vytřepán mezi EtOAc a 5% vodný roztok Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Organická fáze byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a rozpouštědlo bylo odstraněno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití mobilní fáze PE/EtOAc 8:2.

Výtěžek: 65%, nažloutlá olejovitá kapalina; <sup>1</sup>H NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.71-7.65 (m, 5H, Ar), 7.46-7.36 (m, 5H, Ar), 7.31-7.25 (m, 2H, AA'BB'), 6.92-6.87 (m, 2H, AA'BB'), 6.37-6.32 (m, 1H, CH), 4.46 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.30-4.27 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.18-4.14 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.09 (s, 9H, CH<sub>3</sub>).

#### 1,4-bis[(*tert*-butyl)dimethylsilyloxy]but-2-yn (**79**)

Schéma přípravy:



Postup přípravy:

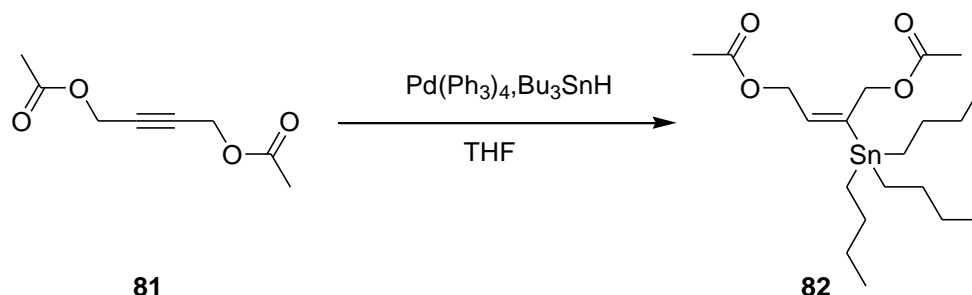
K roztoku alkoholu **67** (0.400 g, 1.34 mmol) v bezvodém CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml) pod atmosférou Ar byl přidán Et<sub>3</sub>N (0.844 ml, 6.07 mmol), poté TBSCl (0.73 g, 4.86 mmol) a následně katalytické množství DMAP. Reakční směs byla ponechána 12 hodin při laboratorní teplotě a posléze vytřepána mezi EtOAc a nasycený vodný roztok NaCl. Po vysušení ethylacetátové vrstvy a odpaření rozpouštědel byl produkt vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu mobilní fází PE/EtOAc 8:2.

Výtěžek: 95%, nažloutlá olejovitá kapalina. <sup>169</sup>



### (*E*)-2-tributylstannyl-1,4-diacetylbut-2-en (**82**)

Schéma přípravy:



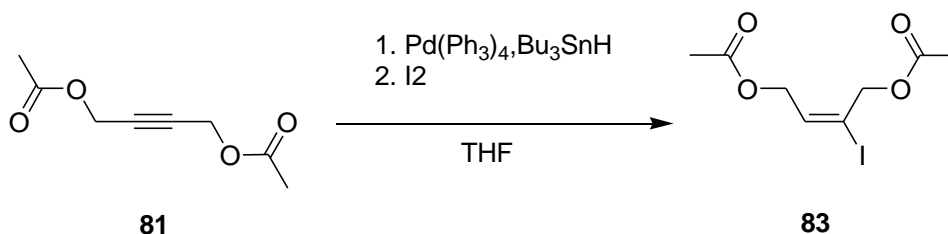
Postup přípravy:

K roztoku látky **81** (3.00 g, 17.64 mmol) a tetrakis(trifenylofosfin) palladia (150.0 mg, 0.13 mmol) v bezvodém THF (100 ml) pod atmosférou Ar byl pomalu přikapán tributylcínhydrid (4.80 ml, 18.00 mmol). Po pěti minutách byla reakce vytřepána mezi EtOAc a nasycený vodný roztok NaCl. Po vysušení ethylacetátové vrstvy a odpaření rozpouštědel byl produkt vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu mobilní fází PE/EtOAc 9:1.

Výtěžek: 98%, nažloutlá olejovitá kapalina;  $^1\text{H NMR}$ : (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.75-5.69 (m, 1H, CH), 4.91-4.76 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.67-4.60 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 2.07 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.07 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.54-1.42 (m, 6H,  $\text{CH}_2$ ), 1.37-1.24 (m, 6H,  $\text{CH}_2$ ), 0.97-0.85 (m, 15H,  $\text{CH}_2+\text{CH}_3$ ).

### (*E*)-2-jod-1,4-diacetylbut-2-en (**83**)

Schéma přípravy:



Postup přípravy:

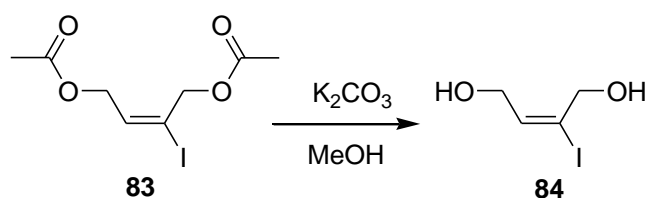
K roztoku látky **81** (3.00 g, 17.64 mmol) a tetrakis(trifenylofosfin) palladia (150.0 mg, 0.13 mmol) v bezvodém THF (100 ml) pod atmosférou Ar byl pomalu přikapán tributylcínhydrid (4.80 ml, 18.00 mmol). Po pěti minutách k reakční směsi přisypán jod (5.00

g, 19.7 mmol) a za dalších pět minut byla reakce vytřepána mezi EtOAc a nasycený vodný roztok  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ . Po vysušení ethylacetátové vrstvy a odpaření rozpouštědel byl produkt vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu mobilní fází PE/EtOAc 9:1.

Výtěžek: 94%, nažloutlá olejovitá kapalina;  $^1\text{H NMR}$ : (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.57-6.51 (m, 1H, CH), 4.80 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.63 (d, 2H,  $J=7.0$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 2.12 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.06 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

### (*E*)-2-jodbut-2-en-1,4-diol (**84**)

Schéma přípravy:



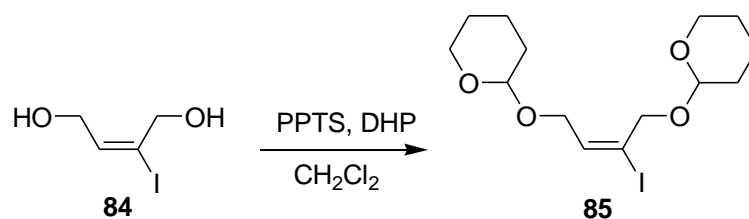
Postup přípravy:

K roztoku látky **83** (2.50 g, 8.4 mmol) v  $\text{MeOH}$  (34 ml) a  $\text{H}_2\text{O}$  (5 ml) byl přidán  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3.47 g, 25.1 mmol). Reakční směs byla po jedné hodině vytřepána mezi EtOAc a 5 % vodný roztok  $\text{HCl}$ . Po vysušení ethylacetátové vrstvy a odpaření rozpouštědel byl produkt vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu mobilní fází PE/EtOAc 1:1.

Výtěžek: 95%, bělavá olejovitá kapalina.<sup>108</sup>

### (*E*)-2-jod-1,4-bis(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)but-2-en (**85**)

Schéma přípravy:



Postup přípravy:

Látka **84** (1.120 g, 5.23 mmol) pod atmosférou  $\text{Ar}$  byla rozpuštěna v bezvodném  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (19 ml). Poté byl přidán pyridinium-*p*-toluensulfonát (60.3 mg, 0.24 mmol)

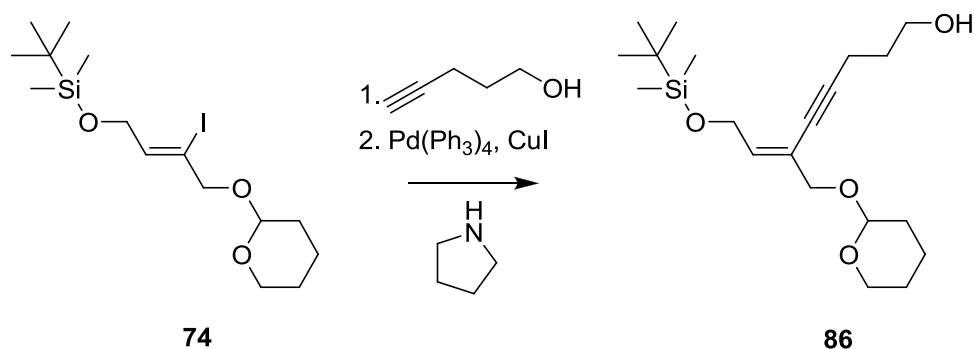
a následně 3,4-dihydro-2*H*-pyran (967 mg, 11.50 mmol). Po 4 hodinách při 45°C byl z reakční směsi odpařen CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a zbytek byl vytřepán mezi EtOAc a 5% vodný roztok Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Organická fáze byla vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a rozpouštědlo bylo odstraněno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití mobilní fáze PE/EtOAc 8:2.

Výtěžek: 89%, nažloutlá olejovitá kapalina; <sup>1</sup>H NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.60-6.54 (m, 1H, CH), 4.67-4.63 (m, 1H, OCH), 4.63-4.59 (m, 1H, OCH), 4.30-4.04 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>), 3.92-3.76 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.55-3.45 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>) 1.91-1.45 (m, 12H, CH<sub>2</sub>).

### 5.3.3 Příprava enynů typu D

#### (*E*)-8-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-6-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)methyl]okt-6-en-4-yn-1-ol (**86**)

Schéma přípravy:



Postup přípravy:

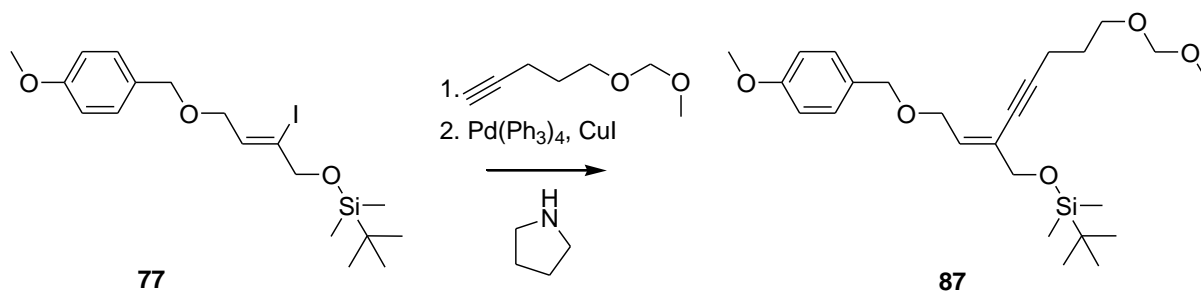
K roztoku pent-4-yn-1-olu (168 mg, 2.00 mmol) v pyrrolidinu (1.5 ml) pod atmosférou Ar byl přikapán jodid **74** (412 mg, 1.00 mmol) v roztoku pyrrolidinu (1.5 ml), poté bylo přidáno tetrakis(trifenyl)fosfin palladium (58 mg, 0.05 mmol) a nakonec jodid měďný (19 mg, 0.10 mmol). Směs byla míchána dobu 10 minut a poté vytřepána mezi EtOAc a nasycený vodný roztok NH<sub>4</sub>Cl. Po vysušení ethylacetátové vrstvy a odpaření rozpouštědel byl produkt vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu mobilní fází PE/EtOAc 8:2.

Výtěžek: 96%, nažloutlá olejovitá kapalina; <sup>1</sup>H NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.00 (t, 1H, *J*=6.1 Hz, CH), 4.67 (t, 1H, *J*=7.0 Hz, OCH), 4.41 (d, 2H, *J*=6.1 Hz, OCH<sub>2</sub>), 4.20-4.13 (m,

1H, OCH<sub>2</sub>), 3.92-3.82 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>), 3.81-3.70 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.56-3.46 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>), 2.48 (t, 2H, *J*=7.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 1.88-1.45 (m, 8H, CH<sub>2</sub>), 0.90 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 0.07 (s, 6H, CH<sub>3</sub>)

**(*E*)-1-(4-methoxybenzyloxy)-8-(methoxymethoxy)-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy-methyl)okt-2-en-4-yn (87)**

Schéma přípravy:



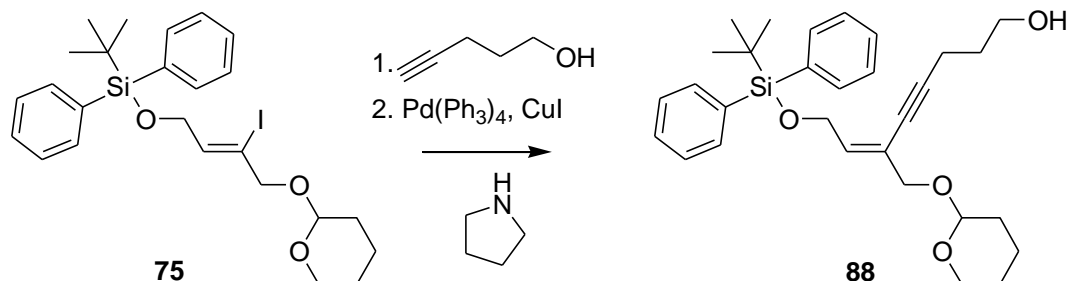
Postup přípravy:

K roztoku 5-(methoxymethoxy)pent-1-ynu (246.2 mg, 2.00 mmol) v pyrrolidinu (1.5 ml) pod atmosférou Ar byl přikapán jodid **77** (448.4mg, 1.00 mmol) v roztoku pyrrolidinu (1.5 ml), poté bylo přidáno tetrakis(trifenyloxy)fosfin palladium (58 mg, 0.05 mmol) a nakonec jodid měďný (19 mg, 0.10 mmol). Směs byla míchána po dobu 10 minut a poté vytřepána mezi EtOAc a nasycený vodný roztok NH<sub>4</sub>Cl. Po vysušení ethylacetátové vrstvy a odpaření rozpouštědel byl produkt vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu mobilní fází PE/EtOAc 8:2.

Výtěžek: 76%, nažloutlá olejovitá kapalina; <sup>1</sup>H NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.30-7.24 (m, 2H, AA'BB'), 6.89-6.85 (m, 2H, AA'BB'), 6.13-6.06 (m, 1H, CH), 4.61 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.44 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.26 (d, 2H, *J*=6.6 Hz, OCH<sub>2</sub>), 4.15-4.10 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.60 (t, 2H, *J*=6.2 Hz, OCH<sub>2</sub>), 3.36 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.45 (t, 2H, *J*=7.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 1.85-1.75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.92 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 0.09 (s, 6H, CH<sub>3</sub>).

**(E)-8-(*tert*-butyldifenylsilyloxy)-6-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl]okt-6-en-4-yn-1-ol (88)**

Schéma přípravy:



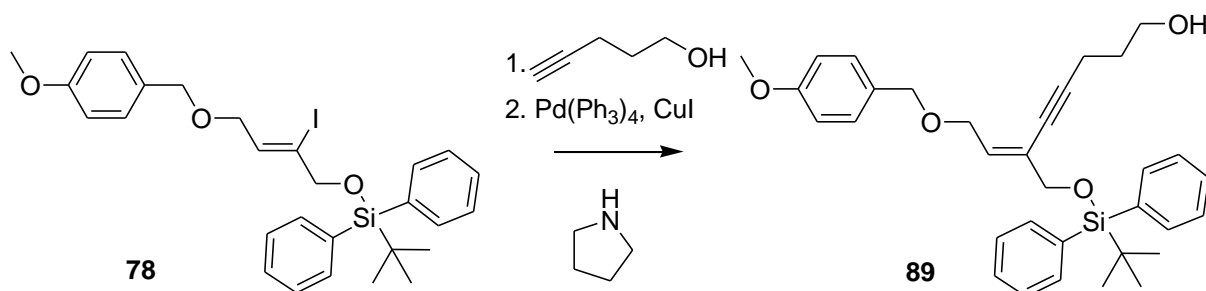
Postup přípravy:

K roztoku pent-4-yn-1-olu (168 mg, 2.00 mmol) v pyrrolidinu (1.5 ml) pod atmosférou Ar byl přikapán jodid **75** (536.5 mg, 1.00 mmol) v roztoku pyrrolidinu (1.5 ml), poté bylo přidáno tetrakis(trifenyloxy)fosfin palladium (58 mg, 0.05 mmol) a nakonec jodid měďný (19 mg, 0.10 mmol). Směs byla míchána po dobu 10 minut a poté vytřepána mezi EtOAc a nasycený vodný roztok NH<sub>4</sub>Cl. Po vysušení ethylacetátové vrstvy a odpaření rozpouštědel byl produkt vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu mobilní fází PE/EtOAc 8:2.

Výtěžek: 60%, nažloutlá olejovitá kapalina; <sup>1</sup>H NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.71-7.66 (m, 4H, Ar), 7.44-7.34 (m, 6H, Ar), 6.09 (t, 1H, *J*=6.2 Hz, CH), 4.65 (t, 1H, *J*=3.4 Hz, OCH), 4.46 (d, 2H, *J*=6.1 Hz, OCH<sub>2</sub>), 4.18-4.11 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>), 3.99-3.92 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>), 3.92-3.82 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>), 3.77 (t, 1H, *J*=6.2 Hz, OCH<sub>2</sub>), 3.60 (t, 1H, *J*=6.2 Hz, OCH<sub>2</sub>), 3.55-3.46 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>), 2.37-2.28 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.99-1.39 (m, 8H, CH<sub>2</sub>), 1.05 (s, 9H, CH<sub>3</sub>).

**(E)-6-[(*tert*-butyldifenylsilyloxy)methyl]-8-(4-methoxybenzyloxy)okt-6-en-4-yn-1-ol (89)**

Schéma přípravy:



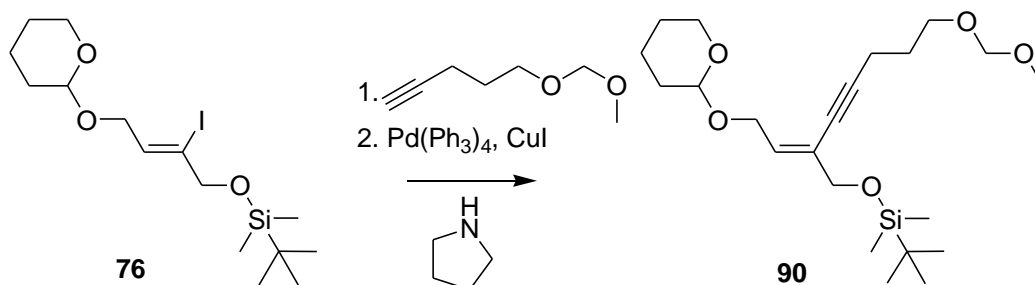
Postup přípravy:

K roztoku pent-4-yn-1-olu (168 mg, 2.00 mmol) v pyrrolidinu (1.5 ml) pod atmosférou Ar byl přikapán jodid **78** (572.6 mg, 1.00 mmol) v roztoku pyrrolidinu (1.5 ml), poté bylo přidáno tetrakis(trifenyl)fosfin palladium (58 mg, 0.05 mmol) a nakonec jodid měďný (19 mg, 0.10 mmol). Směs byla míchána po dobu 10 minut a poté vytřepána mezi EtOAc a nasycený vodný roztok NH<sub>4</sub>Cl. Po vysušení ethylacetátové vrstvy a odpaření rozpouštědel byl produkt vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu mobilní fází PE/EtOAc 8:2.

Výtěžek: 74%, nažloutlá olejovitá kapalina; <sup>1</sup>H NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.69-7.63 (m, 5H, Ar), 7.44-7.34 (m, 5H, Ar), 7.29-7.23 (m, 2H, AA'BB'), 6.90-6.85 (m, 2H, AA'BB'), 6.03 (t, 1H, *J*=6.6 Hz, CH), 4.46 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.25-4.20 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.14-4.11 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.73 (t, 2H, *J*=6.0 Hz, OCH<sub>2</sub>), 2.47 (t, 2H, *J*=6.9 Hz, CH<sub>2</sub>), 1.82-1.72 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.09 (s, 9H, CH<sub>3</sub>).

**(E)-13,13,14,14-tetramethyl-10-[2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethyliden]-2,4,12-trioxa-13-silapentadec-8-yn (90)**

Schéma přípravy:



Postup přípravy:

K roztoku 5-(methoxymethoxy)pent-1-ynu (246.2 mg, 2.00 mmol) v pyrrolidinu (1.5 ml) pod atmosférou Ar byl přikapán jodid **76** (412.3 mg, 1.00 mmol) v roztoku pyrrolidinu (1.5 ml), poté bylo přidáno tetrakis(trifenyl)fosfin palladium (58 mg, 0.05 mmol) a nakonec jodid měďný (19 mg, 0.10 mmol). Směs byla míchána po dobu 10 minut a poté vytřepána mezi EtOAc a nasycený vodný roztok NH<sub>4</sub>Cl. Po vysušení ethylacetátové vrstvy a odpaření rozpouštědel byl produkt vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu mobilní fází PE/EtOAc 9:1.

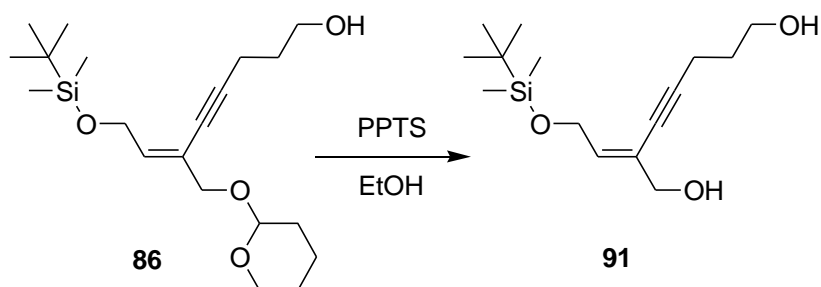
Výtěžek: 93%, nažloutlá olejovitá kapalina; <sup>1</sup>H NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.03-5.97 (m, 1H, CH), 4.65-4.61 (m, 1H, OCH), 4.59 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.41-4.19 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.90-3.80

(m, 1H, OCH<sub>2</sub>), 3.62 (t, 2H, *J*=6.2 Hz, OCH<sub>2</sub>), 3.53-3.46 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>), 3.38 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.47 (t, 2H, *J*=6.9 Hz, CH<sub>2</sub>), 1.88-1.41 (m, 8H, CH<sub>2</sub>), 0.90 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 0.07 (s, 6H, CH<sub>3</sub>).

### 5.3.4 Odstraňování chránících skupin

#### (*E*)-2-[2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)ethyliden]hept-3-yn-1,7-diol (**91**)

Schéma přípravy:



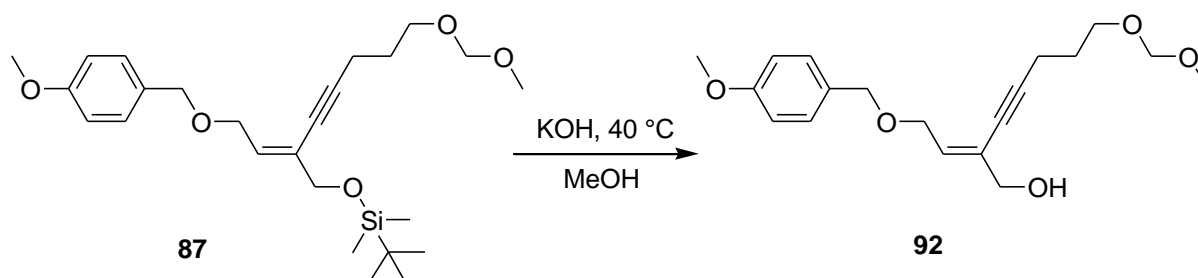
Postup přípravy:

K roztoku alkoholu **86** (368.5 mg, 1.00 mmol) v bezvodém ethanolu (4 ml) pod atmosférou Ar byl přidán pyridinium-*p*-toluensulfonát (2.5 mg, 0.01 mmol) a směs byla míchána 15 hodin při laboratorní teplotě. Rozpouštědlo bylo odpařeno na vakuové rotační odparce a zbytek byl vytřepán mezi EtOAc a 5% vodný roztok Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Po vysušení ethylacetátové vrstvy a odpaření rozpouštědel byl produkt vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu mobilní fází PE/EtOAc 6:4.

Výtěžek: 60%, nažloutlá olejovitá kapalina; <sup>1</sup>H NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.95 (t, 1H, *J*=6.3 Hz, CH), 4.38 (d, 2H, *J*=6.3 Hz, OCH<sub>2</sub>), 4.09-4.04 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.75 (t, 2H, *J*=6.0 Hz, OCH<sub>2</sub>), 2.48 (t, 2H, *J*=7.1 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.37 (bs, 1H, OH), 1.84-1.71 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.89 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 0.07 (s, 6H, CH<sub>3</sub>).

**(E)-2-[2-(4-methoxybenzyloxy)ethyliden]-7-(methoxymethoxy)hept-3-yn-1-ol (92)**

Schéma přípravy:



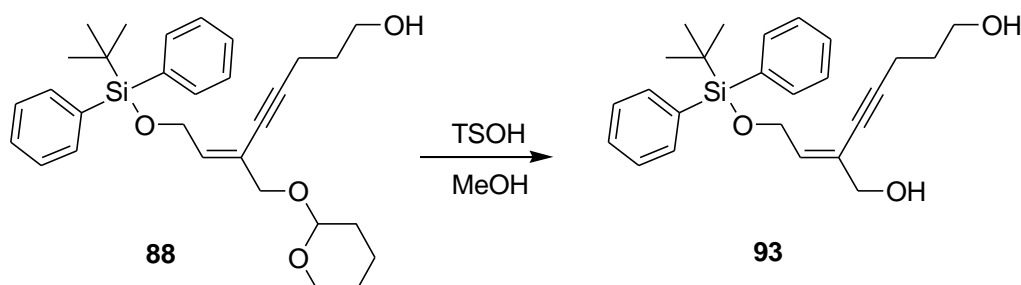
Postup přípravy:

K roztoku látky **87** (448.7 mg, 1.00 mmol) v methanolu (10 ml) byl přidán KOH (56.1 mg, 1.00 mmol) a reakční směs byla po dvě hodiny zahřívána na teplotu 40 °C . Poté byl MeOH odpařen na vakuové rotační odparce a reakční směs vytřepána mezi EtOAc a nasycený vodný roztok NaCl. Po vysušení ethylacetátové vrstvy a odpaření rozpouštědel byl produkt vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu mobilní fází PE/EtOAc 6:4.

Výtěžek: 80%, nažloutlá olejovitá kapalina; <sup>1</sup>H NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.30-7.25 (m, 2H, AA'BB'), 6.89-6.85 (m, 2H, AA'BB'), 6.03 (t, 1H, J=6.6 Hz, CH), 4.62 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.45 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.25 (d, 2H, J=6.6 Hz, OCH<sub>2</sub>), 4.12-4.09 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.63 (t, 2H, J=6.2 Hz, OCH<sub>2</sub>), 3.37 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.48 (t, 2H, J=7.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 1.86-1.75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

**(E)-2-[2-(*tert*-butyldifenylsilyloxy)ethyliden]hept-3-yn-1,7-diol (93)**

Schéma přípravy:





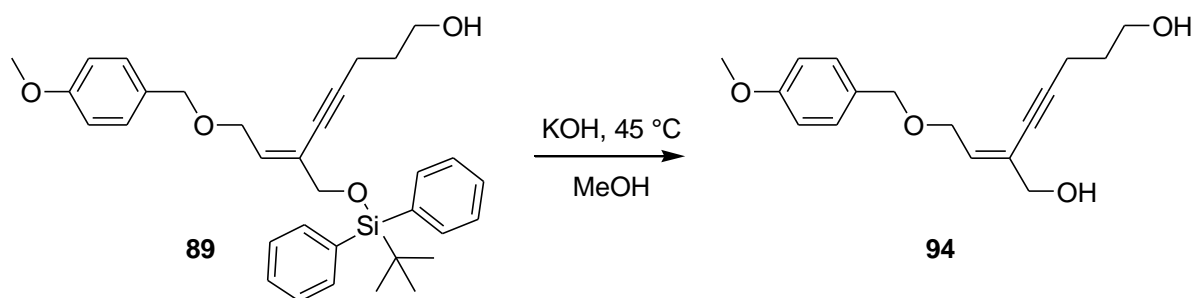
Postup přípravy:

K roztoku alkoholu **88** (133.0 mg, 0.27 mmol) v MeOH (20 ml) byla přidána TSOH (5.1 mg, 0.03 mmol) a směs byla míchána 3 hodiny při laboratorní teplotě. Rozpouštědlo bylo odpařeno na vakuové rotační odparce a zbytek byl vytřepán mezi EtOAc a 5% vodný roztok Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Po vysušení ethylacetátové vrstvy a odpaření rozpouštědel byl produkt vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu mobilní fází PE/EtOAc 6:4.

Výtěžek: 88%, nažloutlá olejovitá kapalina; <sup>1</sup>H NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.72-7.67 (m, 4H, Ar), 7.44-7.35 (m, 6H, Ar), 6.03 (t, 1H, *J*=6.2 Hz, CH), 4.45 (d, 2H, *J*=6.2 Hz, OCH<sub>2</sub>), 4.05-4.03 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.60 (t, 1H, *J*=6.0 Hz, OCH<sub>2</sub>), 2.35 (t, 2H, *J*=6.7 Hz, CH<sub>2</sub>), 1.70-1.57 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.06 (s, 9H, CH<sub>3</sub>).

#### (*E*)-2-[2-(4-methoxybenzyloxy)ethyliden]hept-3-yn-1,7-diol (**94**)

Schéma přípravy:



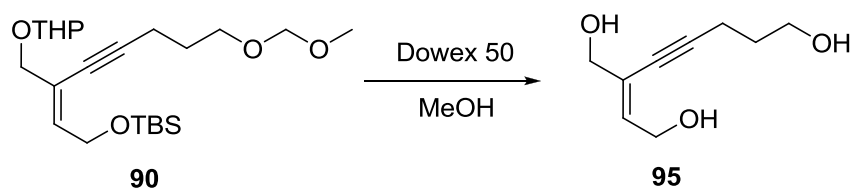
Postup přípravy:

K roztoku alkoholu **89** (528.8 mg, 1.00 mmol) v methanolu (10 ml) byl přidán KOH (56.1 mg, 1.00 mmol) a reakční směs byla po 48 hodin zahřívána na teplotu 45°C. Poté byl MeOH odpařen na vakuové rotační odparce a reakční směs vytřepána mezi EtOAc a nasycený vodný roztok NaCl. Po vysušení ethylacetátové vrstvy a odpaření rozpouštědel byl produkt vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu mobilní fází PE/EtOAc 6:4.

Výtěžek: 87%, nažloutlá olejovitá kapalina; <sup>1</sup>H NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.30-7.25 (m, 2H, AA'BB'), 6.90-6.86 (m, 2H, AA'BB'), 6.03 (t, 1H, *J*=6.6 Hz, CH), 4.46 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.23 (d, 2H, *J*=6.6 Hz, OCH<sub>2</sub>), 4.12-4.09 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.73 (t, 2H, *J*=6.0 Hz, OCH<sub>2</sub>), 2.47 (t, 2H, *J*=6.9 Hz, CH<sub>2</sub>), 1.82-1.72 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

### (E)-3-(hydroxymethyl)okt-2-en-4-yn-1,8-diol (**95**)

Schéma přípravy:



Postup přípravy:

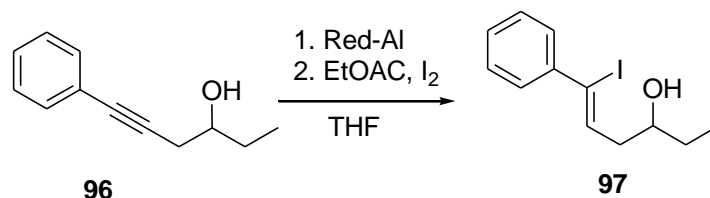
K roztoku látky **90** (412.6 mg, 1.00 mmol) v MeOH (5.0 ml) byl přisypán Dowex 50 (400 mg) a po dvou hodinách byla reakce vytřepána mezi EtOAc a nasycený vodný roztok NaCl. Po vysušení ethylacetátové vrstvy a odpaření rozpouštědel byl produkt vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu mobilní fází PE/EtOAc 1:1.

Výtěžek: 60%, bělavá olejovitá kapalina; **<sup>1</sup>H NMR:** (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6.03-5.97 (m, 1H, CH), 4.29 (d, 2H, *J*=6.6 Hz, OCH<sub>2</sub>), 4.01-3.98 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.65 (t, 2H, *J*=6.2 Hz, OCH<sub>2</sub>), 2.45 (t, 2H, *J*=7.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 1.79-1.69 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C NMR:** (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 134.6, 126.2, 97.1, 77.3, 65.6, 61.5, 61.2, 32.6, 16.6; **IR:** (KBr)  $\nu_{\max}$  1232, 1297, 1351, 1379, 1431, 1450, 1641, 1739, 2853, 2923, 3321 cm<sup>-1</sup>; **LRMS:** 171.3 (M<sup>+</sup> +H, 15), 156.4 (7), 153.3 (66), 143.3 (100), 128.3 (12), 125.4 (2), 97.4 (2).

### 5.3.5 Hydroaluminace

#### (Z)-6-jod-6-fenylhex-5-en-3-ol (**97**)<sup>82</sup>

Schéma přípravy:



Postup přípravy:

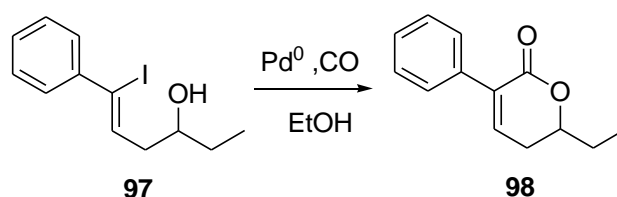
K roztoku alkoholu **96** (261.1 mg, 1.50 mmol) v THF (20 ml) byl přikapán Red-Al<sup>®</sup> (1.25 ml, 4.50 mmol) a reakční směs byla zahřívána na 80 °C po dobu 2 hodin. Poté byl

přidán EtOAc (0.6 ml, 6.75 mmol), reakční směs byla ochlazená na  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  a následně byl přidán jod (913.7 mg, 3.60 mmol). Reakční směs se postupně ohřála na laboratorní teplotu, byla zředěna EtOAc (20 ml) a vytřepána mezi nasycený vodný roztok  $\text{NaHCO}_3$  a  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (1:1). Po vysušení ethylacetátové vrstvy a odpaření rozpouštědel byl produkt vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu mobilní fází PE/EtOAc 9:1.

Výtěžek: 77%, bezbarvá olejovitá kapalina.<sup>82</sup>

### 6-ethyl-5,6-dihydro-3-fenyl-2H-pyran-2-on (98)

Schéma přípravy:



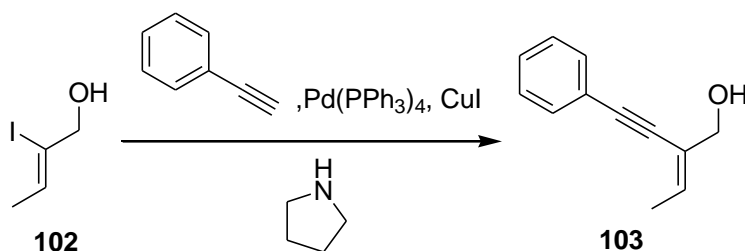
Postup přípravy:

K roztoku jodalkoholu **97** (392.8 mg, 1.30 mmol) v suchém ethanolu (15 ml) byl přidán triethylamin (0.725 ml, 5.20 mmol),  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  (29.7 mg, 0.325 mmol), bifenyldicyklohexylfosfin (45.6 mg, 0.13 mmol) a reakční směs byla míchána po dobu 9 hodin při teplotě  $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Poté byla reakce vytřepána mezi EtOAc a nasycený vodný roztok  $\text{NaCl}$ . Po vysušení ethylacetátové vrstvy a odpaření rozpouštědel byl produkt vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu mobilní fází PE/EtOAc 9:1.

Výtěžek: 90%, bezbarvé krystaly.<sup>82</sup>

### (E)-2-(2-phenylethynyl)-but-2-en-1-ol (103)

Schéma přípravy:



Postup přípravy:

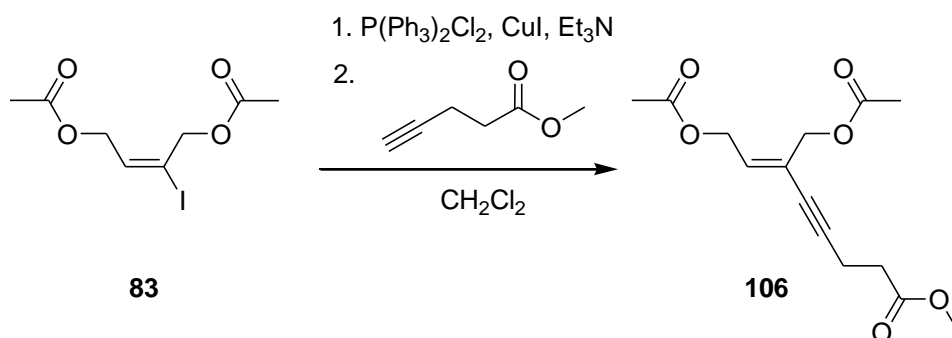
K roztoku fenylacetyleny (204 mg, 2.00 mmol) v pyrrolidinu (1.5 ml) pod atmosférou Ar byl přikapán jodid **102** (198.0 mg, 1.00 mmol) v roztoku pyrrolidinu (1.5 ml), poté bylo přidáno tetrakis(trifenylofosfin) palladium (58 mg, 0.05 mmol) a nakonec jodid měďný (19 mg, 0.10 mmol). Směs byla míchána po dobu 10 minut a poté vytřepána mezi EtOAc a nasycený vodný roztok NH<sub>4</sub>Cl. Po vysušení ethylacetátové vrstvy a odpaření rozpouštědel byl produkt vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu mobilní fází PE/EtOAc 8:2.

Výtěžek: 93 %, nažloutlá olejovitá kapalina; <sup>1</sup>H NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43 – 7.38 (m, 2H, H2', H6'), 7.30 – 7.25 (m, 3H, 'H3', H4', H5'), 6.18 – 6.09 (m, 1H, CH), 4.26 (t, 2H, J = 0.8Hz, OCH<sub>2</sub>), 1.92 (bs, 1H, OH), 1.79 (d, 3H, J = 7.4Hz, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR: (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ □ 134.9, 131.5, 128.3, 128.1, 123.4, 123.1, 88.9, 88.6, 59.8, 14.0; IR: (CDCl<sub>3</sub>) ν<sub>max</sub> 1443, 1490, 1597, 1682, 2250, 2873, 2925, 2958, 3604 cm<sup>-1</sup>; LRMS: 173.2 (M<sup>+</sup> +H, 100), 161.0 (8), 151.3 (51), 135.3 (8), 123.4 (42), 119.5 (12), 107.4 (8), 87.3 (5).

### 5.3.6 Sonogashirův coupling, příprava dibromderivátu a adice tributylcínhydridu

#### (Z)-methyl-8-acetoxy-6-(acetoxymethyl)okt-6-en-4-ynoát (106)

Schéma přípravy:



Postup přípravy:

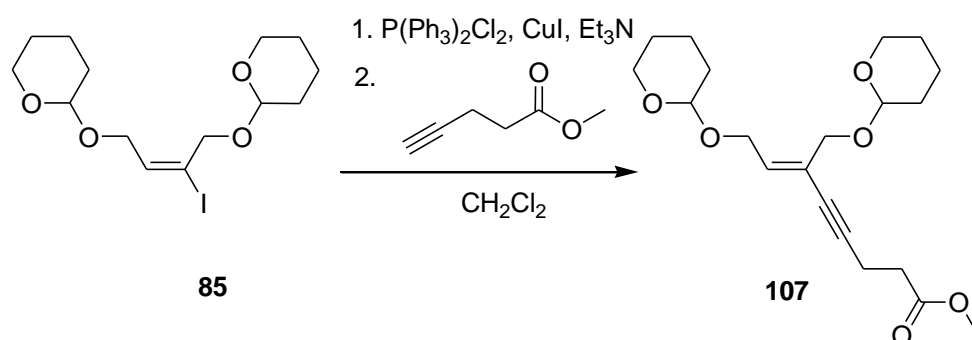
Látka **83** (298 mg, 1.00 mmol) pod atmosférou Ar byla rozpuštěna v bezvodém CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) a byl k ní přidán bistrifenylofosfinchlorid palladnatý (35 mg, 0.05 mmol), jodid měďný (20 mg, 0.11 mmol), Et<sub>3</sub>N (0.42 ml, 3.00 mmol) a methylester kyseliny pent-4-ynové (224.2 mg, 2.00 mmol). Po dvanácti hodinách byla reakce vytřepána mezi EtOAc a nasycený vodný

roztok  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Po vysušení ethylacetátové vrstvy a odpaření rozpouštědel byl produkt vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu mobilní fází PE/EtOAc 8:2.

Výtěžek: 35%, nažloutlá olejovitá kapalina;  $^1\text{H NMR}$ : (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.06-6.00 (m, 1H, CH), 4.70 (d, 2H,  $J=7.0$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 4.63 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.69 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.66-2.51 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 2.09 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.05 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**(Z)-methyl-8-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-6-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl]-  
okt-6-en-4-ynoát (107)**

Schéma přípravy:



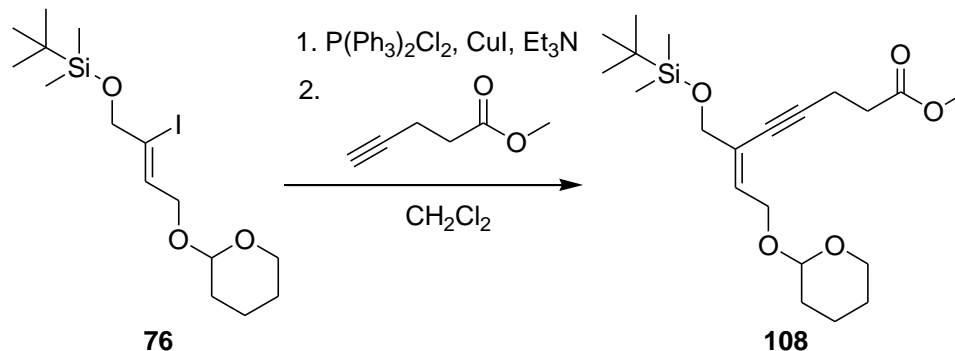
Postup přípravy:

Látka **85** (366.4 mg, 1.00 mmol) pod atmosférou Ar byla rozpuštěna v bezvodém  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 ml) a byl k ní přidán bistrifenylofosfinchlorid palladnatý (35 mg, 0.05 mmol), jodid měďný (20 mg, 0.11 mmol), triethylamin (0.42 ml, 3.00 mmol) a methylester kyseliny pent-4-ynové (224.2 mg, 2.00 mmol). Po dvanácti hodinách byla reakce vytřepána mezi EtOAc a nasycený vodný roztok  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Po vysušení ethylacetátové vrstvy a odpaření rozpouštědel byl produkt vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu mobilní fází PE/EtOAc 8:2.

Výtěžek: 55%, nažloutlá olejovitá kapalina;  $^1\text{H NMR}$ : (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.08 (t, 1H,  $J=6.7$  Hz, CH), 4.67-4.59 (m, 2H, OCH), 4.37-4.26 (m, 1H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.22-4.05 (m, 3H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.91-3.78 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.68 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.54-3.45 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 2.67-2.49 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 1.88-1.45 (m, 12H,  $\text{CH}_2$ ).

**(Z)-methyl-8-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-6-[(*tert*-butyldimethylsilyl)methyl]okt-6-en-4-ynoát (108)**

Schéma přípravy:



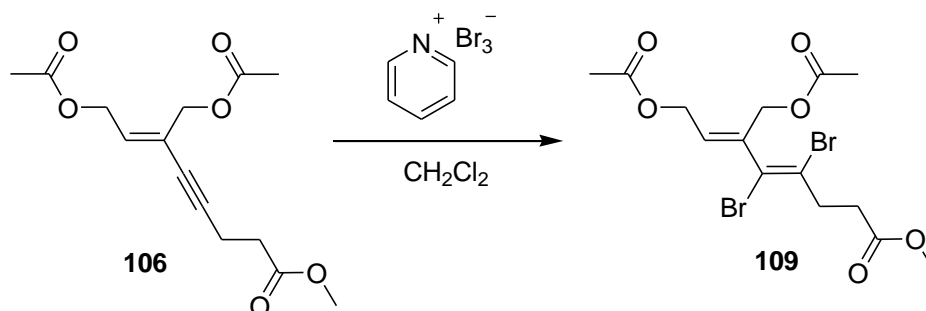
Postup přípravy:

Látka **76** (412.4 mg, 1.00 mmol) pod atmosférou Ar byla rozpuštěna v bezvodém  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 ml) a byl k ní přidán bistrifenylofosfinchlorid palladnatý (35 mg, 0.05 mmol), jodid měďný (20 mg, 0.11 mmol), triethylamin (0.42 ml, 3.00 mmol) a methylester kyseliny pent-4-ynové (224.2 mg, 2.00 mmol). Po dvanácti hodinách byla reakce vytřepána mezi EtOAc a nasycený vodný roztok  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Po vysušení ethylacetátové vrstvy a odpaření rozpouštědel byl produkt vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu mobilní fází PE/EtOAc 8:2.

Výtěžek: 80%, nažloutlá olejovitá kapalina;  $^1\text{H NMR}$ : (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.12-6.05 (m, 1H, CH), 4.66-4.61 (m, 1H, OCH), 4.44-4.23 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.12-4.09 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.93-3.84 (m, 1H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.70 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.56-3.47 (m, 1H,  $\text{OCH}_2$ ), 2.69-2.53 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 1.90-1.44 (m, 6H,  $\text{CH}_2$ ), 0.91 (s, 9H,  $\text{CH}_3$ ), 0.073 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ).

**(4*E*,6*E*)-methyl-8-acetoxy-6-(acetoxymethyl)-4,5-dibromokta-4,6-dienoát (109)**

Schéma přípravy:



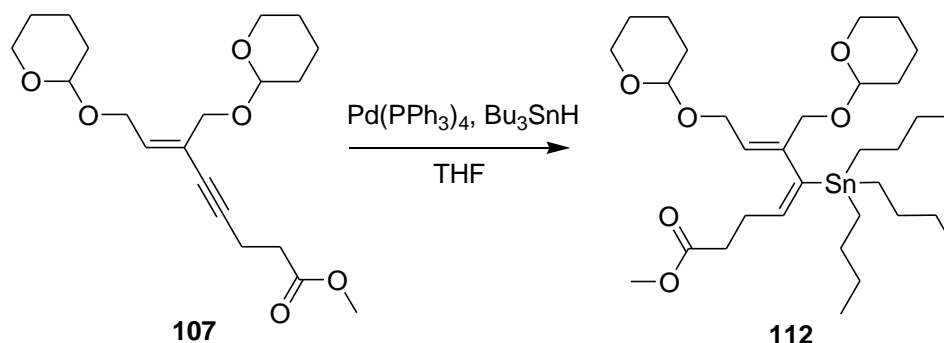
Postup přípravy:

K roztoku látky **106** (70.5 mg, 0.25 mmol) pod atmosférou Ar bezvodém  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.5 ml) byl přidán pyridinium tribromid (104 mg, 0.33 mmol). Za 12 hodin byla reakce vytřepána mezi EtOAc a nasycený vodný oztok NaCl. Po vysušení ethylacetátové vrstvy a odpaření rozpouštědel byl produkt vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu mobilní fází PE/EtOAc 8:2.

Výtěžek: 28%, nažloutlá olejovitá kapalina;  $^1\text{H NMR}$ : (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.90-5.84 (m, 1H, CH), 4.80 (t, 4H,  $J=3.3$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 3.71 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.09-3.02 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.65-2.54 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.07 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.04 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$ : (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.1, 170.6, 170.5, 137.1, 132.4, 122.0, 117.0, 60.1, 59.5, 51.9, 36.1, 31.7, 20.8, 20.8.

**(4E,6E)-methyl-5-(tributylstannyl)-8-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-6-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl]okta-4,6-dienoát (112)**

Schéma přípravy:



Postup přípravy:

K roztoku látky **107** (366.4 mg, 1.00 mmol) a tetrakis(trifenylfosfin) palladia (13 mg, 0.01 mmol) v bezvodém THF (5.1 ml) pod atmosférou Ar byl pomalu přikapán tributylcínhydrid (0.27 ml, 1.01 mmol). Poté byla reakce vytřepána mezi EtOAc a nasycený vodný roztok NaCl. Po vysušení ethylacetátové vrstvy a odpaření rozpouštědel byl produkt vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu mobilní fází PE/EtOAc 92:8.

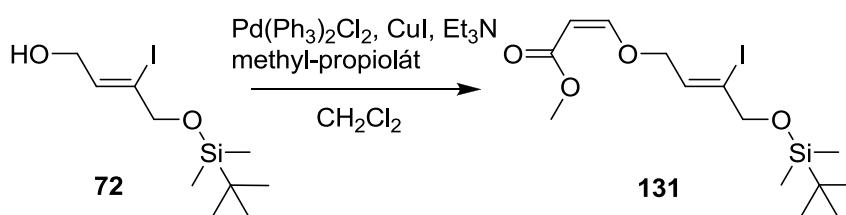
Výtěžek: 80%, nažloutlá olejovitá kapalina;  $^1\text{H NMR}$ : (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.51 (t, 1H,  $J=6.6$  Hz, CH), 5.21 (t, 1H,  $J=6.7$  Hz, CH), 4.66-4.54 (m, 2H, OCH), 4.33-4.15 (m, 4H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.92-3.76 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.63 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.52-3.43 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 2.50-2.28 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 1.88-1.20 (m, 30H,  $\text{CH}_2$ ), 0.91-0.81 (m, 9H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$ : (75 MHz,

CDCl<sub>3</sub>) δ 173.6, 147.1, 142.4, 138.7, 123.4, 98.0, 97.4, 65.0, 62.8, 62.3, 61.6, 51.4, 34.4, 33.3, 30.7, 30.6, 30.5, 30.4, 27.8, 27.4, 26.9, 25.7, 25.4, 25.3, 19.5, 19.2, 19.0, 13.6, 10.0, 9.9.

### 5.3.7 Příprava syntonu pro coupling do α-polohy

#### (2Z)-methyl-3-[(Z)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-jodbut-2-enyloxy]akrylát (131)

Schéma přípravy:



Postup přípravy:

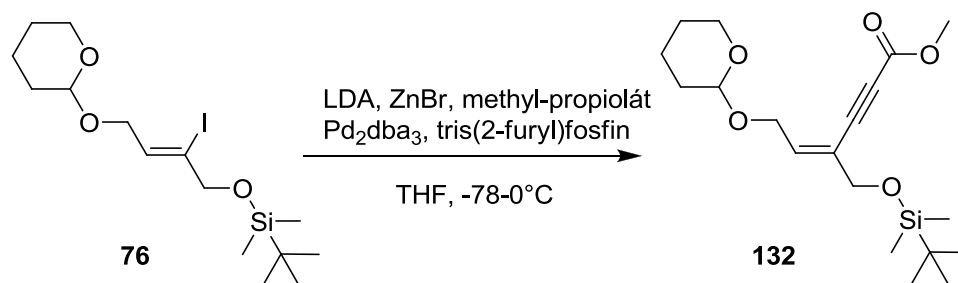
K roztoku jodidu (328.26 mg, 1.00 mmol) v bezvodém CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) pod atmosférou Ar byl přidán bistrifenylofosfinchlorid palladnatý (35.0 mg, 0.05 mmol), jodid měďný (15.2 mg, 0.08 mmol), triethylamin (1.3 ml, 9.42 mmol) a methyl-propiolát (0.089 ml, 1.00 mmol). Reakce byla za 5 minut ukončena a reakční směs vytřepána mezi EtOAc a nasycený vodný roztok NaCl. Po vysušení ethylacetátové vrstvy a odpaření rozpouštědel byl produkt vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu mobilní fází PE/EtOAc 9:1.

Výtěžek: 68%, nažloutlá olejovitá kapalina; <sup>1</sup>H NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.59 (d, 1H, *J*=12.6 Hz, CH), 6.33-6.27 (m, 1H, CH), 5.24 (d, 1H, *J*=12.6, CH), 4.53-4.47 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.28-4.24 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 0.91 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 0.09 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), <sup>13</sup>C NMR: (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.6, 127.2, 109.9, 97.1, 74.0, 71.0, 51.2, 25.8, 18.3, -5.4.



**(E)-methyl-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)-6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)hex-4-en-2-ynoát (132)**

Schéma přípravy:



Postup přípravy:

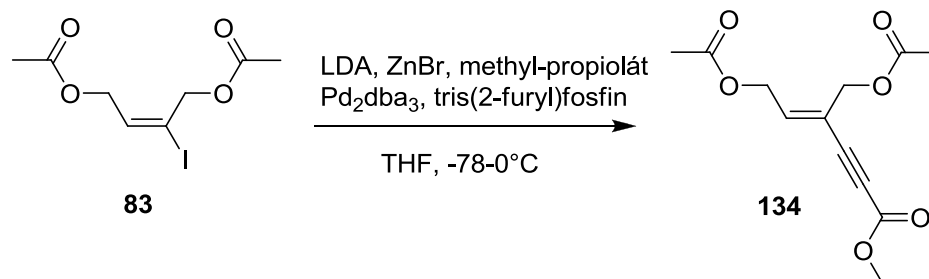
**Roztok A:** Bromid zinečnatý (2.79 g, 12.38 mmol) byl vyžhán do sucha pod vysokým vakuem, ponechán zchladnout pod atmosférou Ar a následně rozpuštěn v bezvodém THF (9.1 ml).

**Roztok B:** Do roztoku methyl-propiolátu (1.067 ml, 11.90 mmol) v bezvodém THF (9.1 ml) pod atmosférou Ar byl při -78°C přikapán 1.5M roztok LDA (7.58 ml, 11.38 mmol). Po 30 minutách byl k reakční směsi přikanylován roztok A a během hodiny byla reakční směs ohřata na laboratorní teplotu. Poté byl přidán palladium dibenzylidenaceton (124.2 mg, 0.12 mmol), tris(2-furyl)fosfin (55.7 mg, 0.24 mmol) a nakonec jodid **76** (1.00 g, 2.42 mmol). Po 12 hodinách byla reakce ukončena a směs vytřepána mezi EtOAc a nasycený vodný roztok NH<sub>4</sub>Cl. Po vysušení ethylacetátové vrstvy a odpaření rozpouštědel byl produkt vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu mobilní fází PE/EtOAc 9:1.

Výtěžek: 61%, nažloutlá olejovitá kapalina; **<sup>1</sup>H NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ □ 6.48 - 6.39 (m, 1H, CH), 4.68 - 4.61 (m, 1H, OCH), 4.52 - 4.41 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>), 4.38 - 4.28 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>), 4.22 - 4.16 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.92 - 3.82 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.57 - 3.47 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>), 1.89 - 1.45 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 0.9 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 0.07 (s, 6H, CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C NMR:** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ □ 154.1, 138.6, 122.2, 98.5, 86.1, 81.9, 65.2, 64.2, 62.2, 52.7, 30.5, 25.8, 25.4, 19.4, 18.3, -5.4; **IR:** (CDCl<sub>3</sub>) ν<sub>max</sub> 1436, 1463, 1471, 1711, 2212 2247, 2857, 2930, 2954 cm<sup>-1</sup>; **LRMS:** 369.1 (M<sup>+</sup> +H, 22), 337.4 (5), 285.2 (12), 249.2 (37), 203.4 (8), 177.0 (100), 153.4 (4).

### (Z)-methyl-4,6-bis(acetyloxymethyl)hex-4-en-2-ynoát (134)

Schéma přípravy:



Postup přípravy:

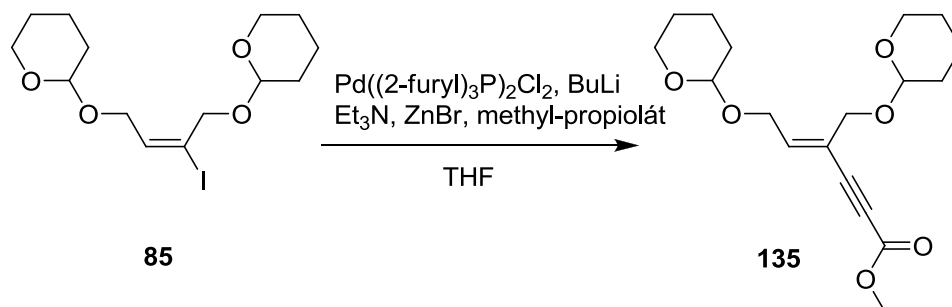
**Roztok A:** Bromid zinečnatý (2.79 g, 12.38 mmol) byl vyžihán do sucha pod vysokým vakuem, ponechán zchladnout pod atmosférou Ar a následně rozpuštěn v bezvodém THF (9.1 ml).

**Roztok B:** Do roztoku methyl-propiolátu (1.067 ml, 11.90 mmol) v bezvodém THF (9.1 ml) pod atmosférou Ar byl při -78°C přikapán 1.5M roztok LDA (7.58 ml, 11.38 mmol). Po 30 minutách byl k reakční směsi přikanylován roztok A a během hodiny byla reakční směs ohřáta na laboratorní teplotu. Poté byl přidán palladium dibenzylidenaceton (124.2 mg, 0.12 mmol), tris(2-furyl)fosfin (55.7 mg, 0.24 mmol) a nakonec jodid **83** (0.72 g, 2.42 mmol). Po 12 hodinách byla reakce ukončena a směs vytřepána mezi EtOAc a nasycený vodný roztok NH<sub>4</sub>Cl. Po vysušení ethylacetátové vrstvy a odpaření rozpouštědel byl produkt vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu mobilní fází PE/EtOAc 9:1.

Výtěžek: 17%, nažloutlá olejovitá kapalina; **<sup>1</sup>H NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ □ 6.42 – 6.35 (m, 1H, CH), 4.78 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, OCH<sub>2</sub>), 4.69 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C NMR:** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ □ 170.4, 153.9, 141.01, 119.7, 84.5, 80.4, 60.2, 59.9, 52.8, 20.7.

**(Z)-methyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-4-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl]-hex-4-en-2-ynoát (135)**

Schéma přípravy:



Postup přípravy:

**Roztok A:** Bromid zinečnatý (3.29 g, 14.60 mmol) byl vyžihán do sucha pod vysokým vakuem, ponechán zchladnout pod atmosférou Ar a následně rozpuštěn v bezvodém THF (26 ml). Poté byl přidán triethylamin (8.22 ml, 58.97 mmol), během jedné minuty se roztok zbarvil dočervena.

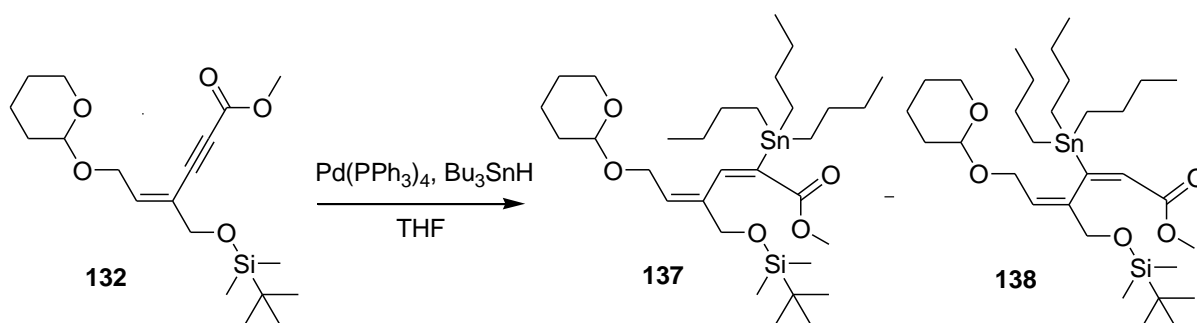
**Roztok B:** Bis[tris(2-furyl)]fosfin chlorid palladnatý (371.8 mg, 0.58 mmol) pod atmosférou Ar byl rozpuštěn v bezvodém THF (3.75 ml) ochlazen na -78°C a k tomuto roztoku bylo přikapáno BuLi (0.47 ml, 1.18 mmol), roztok se během 30 minut ohřál na -30°C a poté k němu byl přidán jodid **85** (2.49 g, 6.52 mmol) v bezvodém THF (6.5 ml) a reakční směs byla ohřáta na 0°C, poté k ní byl přikanylován čerstvě připravený roztok A a methyl-propiolát (1.10 ml, 12.30 mmol). Po 4 hodinách byla reakce ukončena a směs vytřepána mezi EtOAc a nasycený vodný roztok NH<sub>4</sub>Cl. Po vysušení ethylacetátové vrstvy a odpaření rozpouštědel byl produkt vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu mobilní fází PE/EtOAc 9:1.

Výtěžek: 72%, nažloutlá olejovitá kapalina; **<sup>1</sup>H NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.49 – 6.43 (m, 1H, CH), 4.67 – 4.63 (m, 1H, OCH), 4.63 – 4.58 (m, 1H, OCH), 4.43 – 4.32 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>), 4.29 – 4.09 (m, 3H, OCH<sub>2</sub>), 3.89 – 3.74 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.76 (s overlapped, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.55 – 3.45 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 1.88 – 1.45 (m, 12H, CH<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C NMR:** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.2, 144.1, 119.2, 98.1, 97.5, 86.4, 79.4, 63.2, 63.0, 62.1, 61.9, 52.6, 30.4, 30.2, 25.3, 25.3, 19.1, 18.9; **IR:** (CDCl<sub>3</sub>) ν<sub>max</sub> 1436, 1454, 1709, 2215, 2248, 2853, 2874, 2948 cm<sup>-1</sup>; **LRMS:** 339.2 (M<sup>+</sup> + H, 2), 305.2 (14), 271.3 (7), 249.2 (63), 219.2 (4), 205.3 (8), 177.0 (100), 169.4 (7), 130.1 (6).

**(2E,4E)-methyl-2-(tributylstannyl)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)-6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)hexa-2,4-dienoát (137)**

**(2E,4E)-Methyl-3-(tributylstannyl)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)-6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)hexa-2,4-dienoát (138)**

Schéma přípravy:



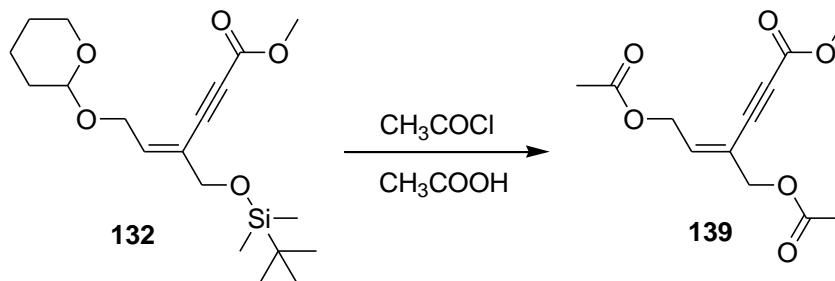
Postup přípravy:

K roztoku látky **132** (228.4 mg, 0.62 mmol) a tetrakistrifenylofosfin palladia (36mg, 0.03 mmol) v bezvodém THF (3.5 ml) pod atmosférou Ar byl pomalu přikapán tributylcínhydrid (0.165ml, 0.62 mmol). Poté byla reakční směs vytřepána mezi EtOAc a nasycený vodný roztok NaCl. Po vysušení ethylacetátové vrstvy a odpaření rozpouštědel byl produkt vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu mobilní fází PE/EtOAc 9:1.

Výtěžek: 45% (směs 1:1), nažloutlá olejovitá kapalina;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.42 – 6.39 (m, 1H, CH, A), 5.99 – 5.97 (s, 1H, CH, B), 5.81 – 5.73 (m, 1H, CH, A), 5.49 – 5.39 (m, 1H, CH, B), 4.18 (s overlapped, 2H,  $\text{OCH}_2$ , A+B), 3.88 – 3.73 (m, 1H,  $\text{OCH}_2$ , A+B), 3.62 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ , A+B), 3.50 – 3.37 (m, 1H,  $\text{OCH}_2$ , A+B), 1.86 – 1.40 (m, 12H,  $\text{CH}_2$ , A+B), 1.38 – 1.21 (m, 6H,  $\text{CH}_2$ , A+B), 1.03 – 0.93 (m, 6H,  $\text{CH}_2$ , A+B), 0.92 – 0.81 (m, 12H,  $\text{CH}_3$ , A+B), 0.05 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ , A), 0.04 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ , B);  $^{13}\text{C NMR}$ : (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.2, 167.1, 163.8, 145.0, 141.1, 140.9, 140.4, 129.3, 123.8, 114.3, 97.9, 97.8, 64.6, 64.6, 64.3, 63.6, 62.1, 61.9, 51.3, 51.0, 30.6, 28.9, 28.8, 28.8, 28.7, 27.3, 27.2, 26.0, 25.9, 25.5, 25.5, 19.5, 18.5, 18.3, 13.6, 13.6, 10.5, 10.4, -5.4 (A+B); **IR**: ( $\text{CDCl}_3$ )  $\nu_{\text{max}}$  1434, 1464, 1588, 1701, 1719, 2246, 2258, 2855, 2872, 2930, 2956  $\text{cm}^{-1}$ ; **LRMS**: 659.3 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ , 1), 599.3 (100), 581.3 (9), 551.3 (1), 427.3 (1), 415.3 (4), 291.2 (3), 235.1 (1), 177.1 (15), 89.3 (6).

**(E)-methyl-6-acetoxy-4-(acetoxymethyl)hex-4-en-2-ynoát (139)**

Schéma přípravy:



Postup přípravy:

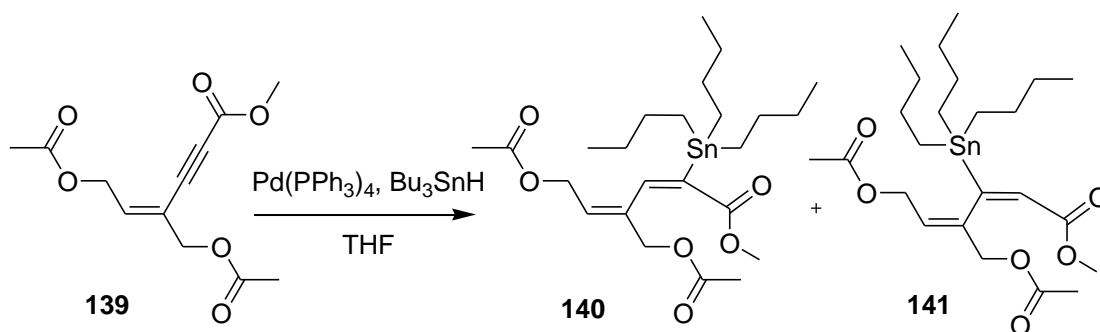
Látka **132** (258 mg, 0.7 mmol) byla rozpuštěna v 99% kyselině octové (3 ml) a byl k ní přikapán acetylchlorid (132.0 mg, 1.68 mmol). Po 24 hodinách byla reakční směs vytřepána mezi EtOAc a nasycený vodný roztok Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Po vysušení ethylacetátové vrstvy a odpaření rozpouštědel byl produkt vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu mobilní fází PE/EtOAc 8:2.

Výtěžek: 91%, nažloutlá olejovitá kapalina; <sup>1</sup>H NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.42 – 6.35 (m, 1H, CH), 4.73 (d, 1H, *J* = 13.0 Hz, OCH<sub>2</sub>), 4.66 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR: (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.4, 153.9, 141.01, 119.7, 84.5, 80.4, 60.2, 59.9, 52.8, 20.7.

**(2E,4E)-methyl-6-acetoxy-4-(acetoxymethyl)-2-(tributylstannyl)hexa-2,4-dienoát (140)**

**(2E,4E)-methyl-6-acetoxy-4-(acetoxymethyl)-3-(tributylstannyl)hexa-2,4-dienoát 141**

Schéma přípravy:



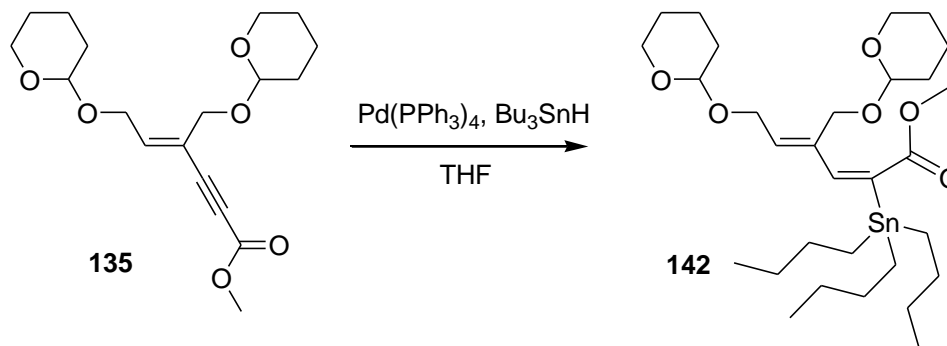
Postup přípravy:

K roztoku látky **139** (198.3 mg, 0.78 mmol) a tetrakistrifenyfosfin palladia (50.0 mg, 0.043 mmol) v bezvodém THF (5 ml) pod atmosférou Ar byl pomalu přikapán tributylcínhydrid (0.22 ml, 0.83 mmol). Poté byla reakční směs vytřepána mezi EtOAc a nasycený vodný roztok NaCl. Po vysušení ethylacetátové vrstvy a odpaření rozpouštědel byl produkt vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu mobilní fází PE/EtOAc 9:1.

Výtěžek: 70%, nažloutlá olejovitá kapalina;  $^1\text{H NMR}$ : (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.41 (s, 1H, CH, A), 5.98 (s, 1H, CH, B), 5.81 – 5.73 (m, 1H, CH, A), 5.49 – 5.39 (m, 1H, CH, B), 4.73 – 4.68 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ , A+B), 4.58 – 4.54 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ , A+B), 3.76 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ , A+B), 2.07 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ , A+B), 2.06 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ , A+B), 1.86 – 1.40 (m, 6H,  $\text{CH}_2$ , A+B), 1.38 – 1.21 (m, 6H,  $\text{CH}_2$ , A+B), 1.03 – 0.93 (m, 6H,  $\text{CH}_2$ , A+B), 0.92 – 0.81 (m, 12H,  $\text{CH}_3$ , A+B).

**(2E,4Z)-methyl-2-(tributylstannyl)-6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-4-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl]hexa-2,4-dienoát (142)**

Schéma přípravy:



Postup přípravy:

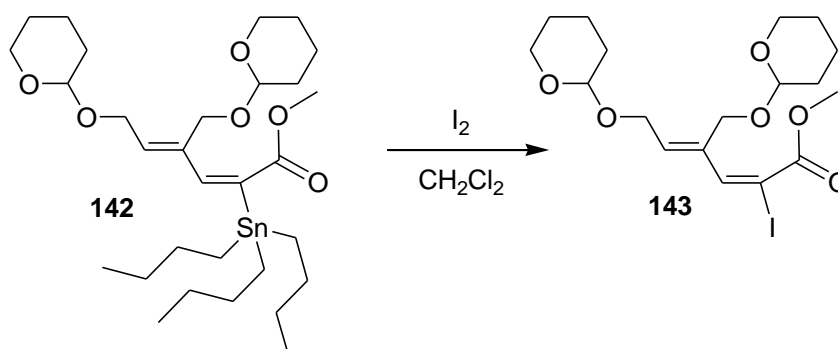
K roztoku látky **135** (1.590 g, 4.70 mmol) a tetrakistrifenyfosfin palladia (61.0 mg, 0.05 mmol) v bezvodém THF (24.1 ml) pod atmosférou Ar byl pomalu přikapán tributylcínhydrid (1.27 ml, 4.72 mmol). Poté byla reakční směs vytřepána mezi EtOAc a nasycený vodný roztok NaCl. Po vysušení ethylacetátové vrstvy a odpaření rozpouštědel byl produkt vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu mobilní fází PE/EtOAc 92:8.

Výtěžek: 84%, nažloutlá olejovitá kapalina;  $^1\text{H NMR}$ : (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.26 (s, 1H, CH), 5.87 (t, 1H,  $J = 6.5\text{Hz}$ , CH), 4.63 (s, 1H, OCH), 4.55 (s, 1H, OCH), 4.43 – 4.13 (m, 4H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.91 – 3.77 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.67 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.55 – 3.44 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 1.88 – 1.44 (m, 18H,  $\text{CH}_2$ ), 1.37 – 1.23 (m, 6H,  $\text{CH}_2$ ), 1.02 – 0.94 (m, 6H,  $\text{CH}_2$ ), 0.88 (t, 9H,  $J =$

7.3Hz, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR: (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172.9, 143.4, 138.4, 137.1, 133.2, 98.0, 97.0, 63.3, 62.5, 62.0, 51.2, 30.6, 30.3, 28.7, 28.6, 27.2, 25.4, 25.4, 19.4, 19.3, 13.6, 10.5; (KBr pellet) ν<sub>max</sub> 1261, 1341, 1456, 1582, 1706, 2851, 2870, 2924 cm<sup>-1</sup>; LRMS: 629.3 (M<sup>+</sup> +H, 6), 540.7 (7), 458.5 (16), 431.2 (31), 373.3 (100), 307.4 (24), 177.1 (8), 89.4 (16).

**(2*E*,4*Z*)-methyl-2-jod-6-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)-4-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)methyl]hexa-2,4-dienoát (143)**

Schéma přípravy:



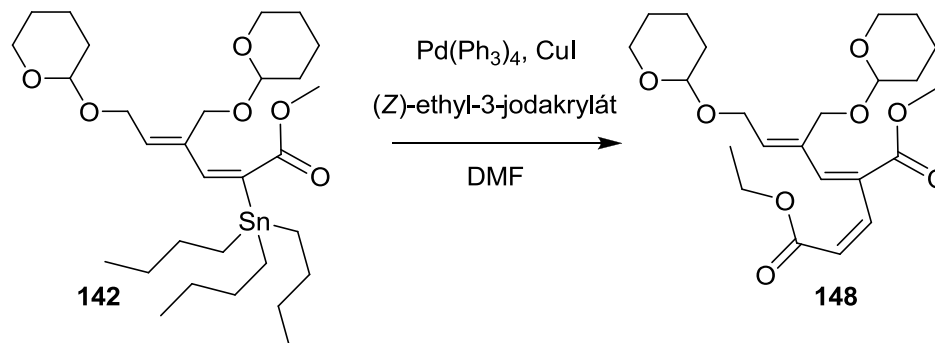
Postup přípravy:

Látka **142** (314.7 mg, 0.50 mmol) pod atmosférou Ar byla rozpuštěna v bezvodém CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) a poté k ní byl přisypán jod (139.6 mg, 0.55 mmol), za pět minut byla reakční směs vytřepána mezi EtOAc a nasycený vodný roztok KF. Po vysušení ethylacetátové vrstvy a odpaření rozpouštědel byl produkt vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu mobilní fází PE/EtOAc 9:1.

Výtěžek: 86%, nažloutlá olejovitá kapalina; <sup>1</sup>H NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.99 (s, 1H, CH), 5.82 – 5.75 (m, 1H, CH), 4.66 – 4.62 (m, 1H, OCH), 4.61 – 4.54 (m, 1H, OCH), 4.43 – 4.32 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>), 4.29 – 4.09 (m, 3H, OCH<sub>2</sub>), 3.89 – 3.74 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.76 (s overlapped, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.55 – 3.45 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 1.88 – 1.45 (m, 12H, CH<sub>2</sub>)

**(2Z,4Z)-1-ethyl-5-methyl-4-[(Z)-4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl]but-2-enyliden}pent-2-endioát (148)**

Schéma přípravy:



Postup přípravy:

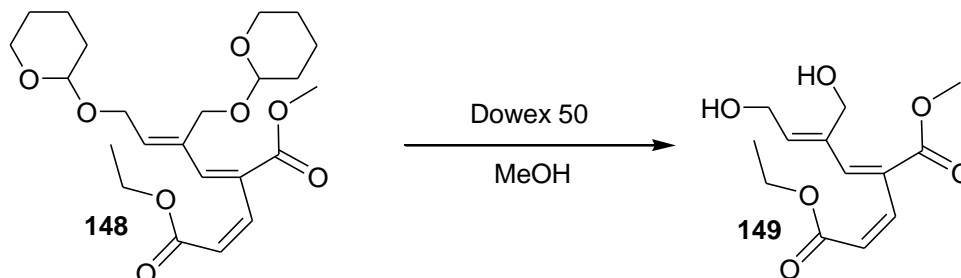
K láce **142** (208.0 mg, 0.33 mmol) pod atmosférou Ar rozpuštěné v bezvodém DMF (3.3 ml) byl přidán jodid měďný (47.6 mg, 0.25 mmol), tetrakis(trifenyl)fosfin palladium (38.1 mg, 0.033 mmol) a (Z)-ethyl-3-jodakrylát (113.0 mg, 0.50 mmol). Po 6 hodinách byla reakční směs vytřepána mezi EtOAc a nasycený vodný roztok NH<sub>4</sub>Cl. Po vysušení ethylacetátové vrstvy a odpaření rozpouštědel byl produkt vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu mobilní fází PE/EtOAc 8:2.

Výtěžek: 55%, nažloutlá olejovitá kapalina; <sup>1</sup>H NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.17 (s, 1H, CH), 6.86 (d, 1H, J = 5.9Hz, CH) 6.03 (t, 1H, J = 5.9Hz, CH), 5.98 (d, 1H, J = 5.9Hz, CH), 4.64 – 4.58 (m, 1H, OCH), 4.58 – 4.51 (m, 1H, OCH), 4.48 – 4.36 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.34 – 4.20 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.18 – 4.07 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.89 – 3.75 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.54 – 3.43 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 1.86– 4.42 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 1.40 – 1.16 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 0.9 (t, 3H, J = 7.3Hz, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR: (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.3, 165.9, 140.9, 139.1, 137.9, 134.5, 129.1, 128.4, 98.2, 97.5, 63.4, 63.3, 62.2, 60.3, 51.9, 30.4, 30.0, 27.8, 26.8, 19.3, 19.2.



**(2Z,4Z)-1-ethyl-5-methyl-4-[(Z)-4-hydroxy-2-(hydroxymethyl)but-2-enyliden]pent-2-endioát (149)**

Schéma přípravy:



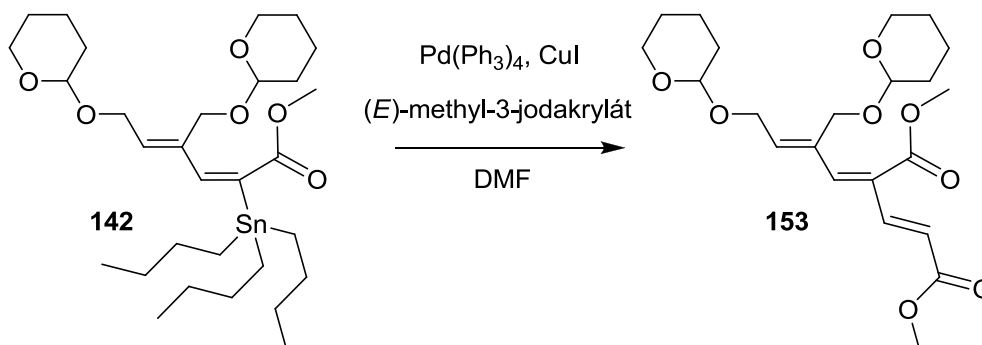
Postup přípravy:

K roztoku látky **148** (79 mg, 0.18 mmol) v MeOH (1.8 ml) byl přisypán Dowex 50 (80 mg) a po dvou hodinách byla reakční směs vytřepána mezi EtOAc a nasycený vodný roztok NaCl. Po vysušení ethylacetátové vrstvy a odpaření rozpouštědel byl produkt vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu mobilní fází PE/EtOAc 1:1.

Výtěžek: 45%, bílá krystalická látka;  $^1\text{H NMR}$ : (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.16 (s, 1H, CH), 6.85 (dd, 1H,  $J_1 = 1.9\text{Hz}$ ,  $J_2 = 11.8\text{Hz}$ , CH), 6.05 – 5.98 (m, 2H, CH), 4.33 (d, 2H,  $J = 6.4\text{Hz}$ ,  $\text{OCH}_2$ ), 4.24 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.12 (q, 2H,  $J_1 = 7.2\text{Hz}$ ,  $J_2 = 14.3\text{Hz}$ ,  $\text{OCH}_2$ ), 3.71 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.06 (s, 1H, OH) 1.25 (t, 3H,  $J = 7.2\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ )

**(2E,4Z)-dimethyl-4-[(Z)-4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl]but-2-enyliden]pent-2-endioát (153)**

Schéma přípravy:



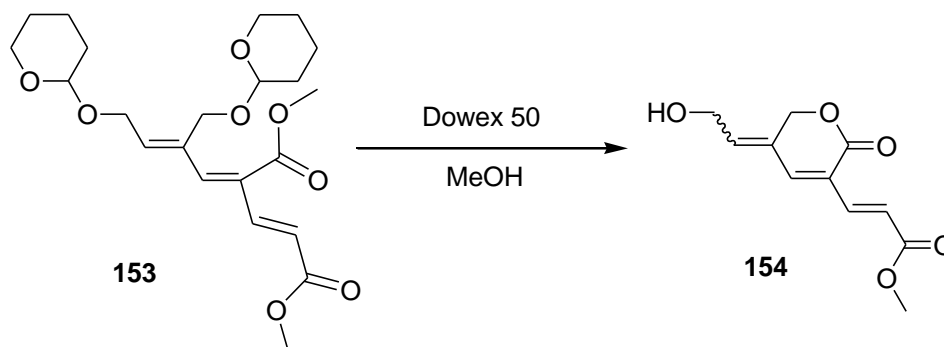
Postup přípravy:

K látce **142** (629.5 mg, 1.00 mmol) pod atmosférou Ar rozpuštěné v bezvodém DMF (9.9 ml) byl přidán jodid měďný (148.55 mg, 0.78 mmol), tetrakis(trifenyl)fosfin palladium (115.5 mg, 0.10 mmol) a (*E*)-methyl-3-jodakrylát (341 mg, 1.60 mmol). Po 6 hodinách byla reakční směs vytřepána mezi EtOAc a nasycený vodný roztok NH<sub>4</sub>Cl. Po vysušení ethylacetátové vrstvy a odpaření rozpouštědel byl produkt vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu mobilní fází PE/EtOAc 8:2.

Výtěžek: 65%, nažloutlá olejovitá kapalina; <sup>1</sup>H NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.25 (d, 1H, *J* = 15.9Hz, CH), 6.50 (s, 1H, CH), 6.04 (t, 1H, *J* = 7.1Hz, CH), 5.92 (d, 1H, *J* = 15.9Hz, CH), 4.62 – 4.58 (m, 1H, OCH), 4.50 – 4.47 (m, 1H, OCH), 4.43 – 4.14 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.09 (q, 2H, *J* = 7.2Hz, OCH<sub>2</sub>), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.54 – 3.41 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 1.88 – 1.41 (m, 6H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR: 167.5, 167.1, 146.3, 143.3, 138.5, 137.6, 123.3, 119.6, 98.0, 97.8, 63.7, 63.6, 63.3, 63.2, 62.1, 62.0, 52.1, 51.9, 30.5, 30.3, 26.8, 25.3, 19.3, 19.2; IR: (KBr pellet) ν<sub>max</sub> 1200, 1245, 1322, 1436, 1721, 2852, 2870, 2948 cm<sup>-1</sup>; LRMS: 425.2 (M<sup>+</sup> +H, 6), 403.0 (46), 361.0 (6), 329.0 (9), 275.1 (15), 243.2 (31), 129.9 (20), 102.3 (22), 89.4 (85), 74.5 (100).

**(2*E*)-methyl-3-[(5*Z*)-5,6-dihydro-5-(2-hydroxyethyliden)-2-oxo-2*H*-pyran-3-yl]akrylát (154)**

Schéma přípravy:



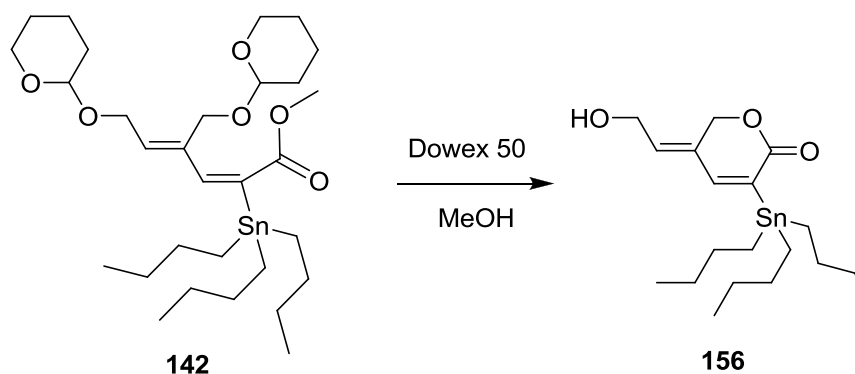
Postup přípravy:

K roztoku látky **153** (424.5 mg, 1.00 mmol) v MeOH (10 ml) byl přisypán Dowex 50 (400 mg) a po dvou hodinách byla reakční směs vytřepána mezi EtOAc a nasycený vodný roztok NaCl. Po vysušení ethylacetátové vrstvy a odpaření rozpouštědel byl produkt vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu mobilní fází PE/EtOAc 1:1.

Výtěžek: 45%, bílá krystalická látka; t.t.: 82.6 °C;  $^1\text{H NMR}$ : (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38 (d, 1H,  $J = 15.9$  Hz, CH), 7.17 (s, 1H, CH), 6.79 (d, 1H,  $J = 15.9$  Hz, CH), 6.17 - 6.08 (m, 1H, CH), 5.17 - 5.11 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.44 - 4.31 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.77 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$ : (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.3, 161.9, 144.4, 138.2, 137.2, 129.3, 123.8, 122.7, 66.0, 59.1, 51.8; **IR**: (KBr pellet)  $\nu_{\text{max}}$  1201, 1363, 1436, 1457, 1653, 1718, 1733, 2341, 2359  $\text{cm}^{-1}$ ; **LRMS**: 225.1 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ , 16), 207.2 (12), 197.1 (3), 181.3 (4), 175.2 (2), 165.2 (100), 147.3 (4), 135.2 (2), 119.4 (1).

**(5Z)-3-(tributylstannyl)-5,6-dihydro-5-(2-hydroxyethyliden)-2H-pyran-2-on (156)**

Schéma přípravy:



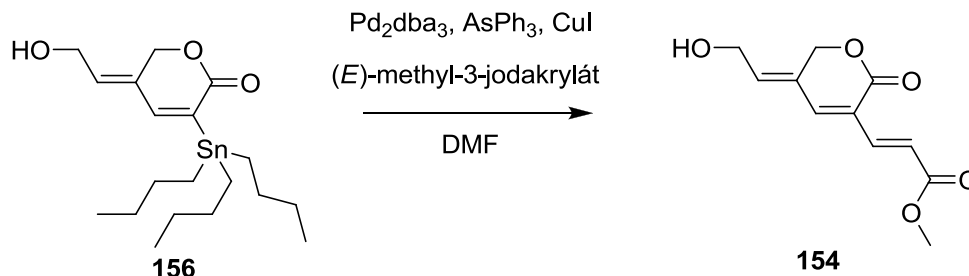
Postup přípravy:

K roztoku látky **142** (630.3 mg, 1.00 mmol) v MeOH (5 ml) byl přisypán Dowex 50 (600 mg) a po dvou hodinách byla reakční směs vytřepána mezi EtOAc a nasycený vodný roztok NaCl. Po vysušení ethylacetátové vrstvy a odpaření rozpouštědel byl produkt vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu mobilní fází PE/EtOAc 8:2.

Výtěžek: 74%, nažloutlá olejovitá kapalina;  $^1\text{H NMR}$ : (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.07 (s, 1H, CH), 5.89 – 5.80 (m, 1H, CH), 5.07 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.27 (t, 2H,  $J = 5.8\text{Hz}$ ,  $\text{OCH}_2$ ), 1.56 - 1.43 (m, 6H,  $\text{CH}_2$ ), 1.39 – 1.22 (m, 6H,  $\text{CH}_2$ ), 1.14 – 0.97 (m, 6H,  $\text{CH}_2$ ), 0.88 (t, 9H,  $J = 7.3\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$ : (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.8, 153.7, 136.9, 132.0, 129.6, 66.5, 58.9, 29.2, 27.5, 13.9, 10.2; **IR**: ( $\text{CDCl}_3$ )  $\nu_{\text{max}}$  1456, 1464, 1569, 1682, 1698, 2252, 2854, 2872, 2826, 2958  $\text{cm}^{-1}$ ; **LRMS**: 429.5 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ , 32), 332.7 (53), 304.7 (100), 262.6 (7), 238.5 (8), 216.6 (4), 186.6 (8), 118.5 (25), 102.6 (43).

**(2E)-methyl-3-[(5Z)-5,6-dihydro-5-(2-hydroxyethyliden)-2-oxo-2H-pyran-3-yl]akrylát  
(154)**

Schéma přípravy:



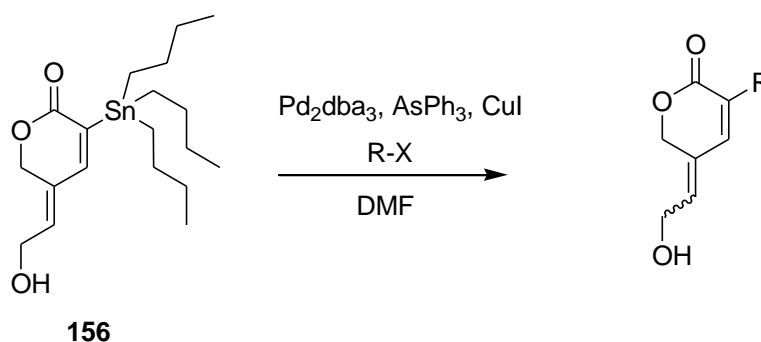
Postup přípravy:

K látce **156** (214.6 mg, 0.50 mmol) pod atmosférou Ar rozpuštěné v bezvodém DMF (2 ml) byl přidán jodid měďný (68.6 mg, 0.36 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (13.0 mg, 0.012 mmol), trifenylarsen (7.4mg, 0.024 mmol) a  $(E)$ -methyl-3-jodakrylát (159 mg, 0.75 mmol). Po 6 hodinách byla reakční směs vytřepána mezi EtOAc a nasycený vodný roztok  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Po vysušení ethylacetátové vrstvy a odpaření rozpouštědel byl produkt vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu mobilní fází PE/EtOAc 1:1.

Výtěžek: 42%, spektra (*vide supra*).

**(5E/Z)-3-subst.-5,6-dihydro-5-(2-hydroxyethyliden)-2H-pyran-2-ony**

Schéma přípravy:



Postup přípravy:

K látce **156** (214.6 mg, 0.50 mmol) pod atmosférou Ar rozpuštěné v bezvodém DMF (2 ml) byl přidán jodid měďný (68.6 mg, 0.36 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (13.0 mg, 0.012 mmol), trifenylarsen (7.4mg, 0.024 mmol) a příslušný halogenid (0.75 mmol). Po 8 hodinách byla

reakční směs vytřepána mezi EtOAc a nasycený vodný roztok NH<sub>4</sub>Cl. Po vysušení ethylacetátové vrstvy a odpaření rozpouštědel byl produkt vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu mobilní fází PE/EtOAc.

**(2Z)-ethyl-3-[(Z)-5-(2-hydroxyethyliden)-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]akrylát (157):**

detaily reakce: halogenid: (Z)-ethyl-3-jodakrylát, čas: 8 hodin, mobilní fáze PE/EtOAc 1:1, výtěžek: 45%. nažloutlá olejovitá kapalina; <sup>1</sup>H NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.55 (s, 1H, CH), 6.83 (d, 1H, *J* = 12.6 Hz, CH), 6.11 - 6.04 (m, 1H, CH), 6.00 (d, 1H, *J* = 12.6 Hz, CH), 5.14 (d, 2H, *J* = 1.8 Hz, OCH<sub>2</sub>), 4.36 - 4.28 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.15 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, OCH<sub>2</sub>), 1.26 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR: (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.8, 163.1, 144.5, 136.8, 136.3, 128.9, 123.4, 122.8, 66.1, 60.1, 58.9, 14.1; IR: (CDCl<sub>3</sub>) ν<sub>max</sub> 1177, 1369, 1389, 1450, 1459, 1655, 1710, 1719, 2875, 2925, 3401 cm<sup>-1</sup>; LRMS: 239.3 (M<sup>+</sup> +H, 7), 221.2 (10), 211.2 (23), 193.2 (8), 165.2 (100), 147.3 (3), 135.3 (2), 119.3 (1).

**5-(2-hydroxyethyliden)-3-fenyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (158):** detaily reakce:

halogenid: jodobenzen, čas: 12 hodin, mobilní fáze PE/EtOAc 1:1, výtěžek: 55%. nažloutlá olejovitá kapalina; <sup>1</sup>H NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.55 - 7.45 (m, 2H, H<sub>2</sub>' , H<sub>6</sub>'A+B), 7.45 - 7.30 (m, 4H, H<sub>3</sub>' , H<sub>4</sub>' , H<sub>5</sub>' , A+B, CH, A), 7.07 (s, 1H, CH, B), 6.04 - 5.88 (m, 1H, CH, A+B), 5.18 - 5.09 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>, A), 4.93 - 4.90 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>, B), 4.40 - 4.23 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>, A), 4.28 (d, 2H, *J* = 6.3 Hz, OCH<sub>2</sub>, B), 2.94 (bs, 1H, OH, A+B); <sup>13</sup>C NMR: (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.8, 163.6, 156.0, 141.3, 136.8, 135.1, 134.9, 134.5, 132.2, 130.0, 129.2, 128.8, 128.7, 128.7, 128.5, 128.5, 128.3, 128.2, 70.8, 66.4, 58.5, 58.2 (A+B); IR: (CDCl<sub>3</sub>) ν<sub>max</sub> 1152, 1401, 1446, 1693, 2885, 2924, 3025, 3401 cm<sup>-1</sup>; LRMS: 217.2 (M<sup>+</sup> +H, 19), 199.2 (42), 181.2 (9), 171.2 (100), 155.2 (15), 128.3 (10), 115.3 (2), 105.4 (1).

**5-(2-hydroxyethyliden)-3-(4-methylfenyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (159):** detaily

reakce: halogenid: 4-jodtoluen, čas: 12 hodin, mobilní fáze PE/EtOAc 1:1, výtěžek: 43%. nažloutlá olejovitá kapalina; <sup>1</sup>H NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.48 - 7.43 (m, 2H, AA'BB', H<sub>2</sub>' , H<sub>6</sub>' , A), 7.43 - 7.37 (m, 2H, AA'BB', H<sub>2</sub>' , H<sub>6</sub>' , B), 7.27 - 7.21 (m, 2H, AA'BB', H<sub>3</sub>' , H<sub>5</sub>' , A), 7.23 (s, 1H, CH, A), 7.21 - 7.14 (m, 2H, AA'BB', H<sub>3</sub>' , H<sub>5</sub>' , B), 7.04 (s, 1H, CH, B), 6.06 - 5.85 (m, 1H, CH, A+B), 5.18 - 5.05 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>, A), 4.94 - 4.90 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>, B), 4.42 - 4.31 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>, A), 4.31 - 4.23 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>, B), 2.61 (bs, 1H, OH, A), 2.49 (bs, 1H, OH, B), 2.39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, B), 2.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, A); <sup>13</sup>C NMR: (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.9, 163.6, 156.0, 140.6, 138.8, 138.6, 136.7, 134.3, 134.0, 132.0, 131.7, 129.4, 129.3,

128.9, 128.9, 128.4, 128.3, 115.0, 70.8, 66.4, 58.6, 58.2, 21.3, 21.2 (A+B); **IR:** (CDCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\max}$  1160, 1215, 1400, 1456, 1512, 1702, 2875, 2929, 3020, 3400 cm<sup>-1</sup>; **LRMS:** 231.2 (M<sup>+</sup> +H, 14), 213.2 (44), 203.2 (17), 195.2 (8), 185.2 (100), 167.2 (6), 157.3 (40), 142.3 (9), 129.3 (3), 119.3 (1).

**5-(2-hydroxyethyliden)-3-(4-methoxyfenyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (160):** detaily reakce: halogenid: 4-jodanisol, čas: 12 hodin, mobilní fáze PE/EtOAc 1:1, výtěžek: 38%. nažloutlá olejovitá kapalina; **<sup>1</sup>H NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.51 - 7.43 (m, 3H, AA'BB', H2', H6', A, CH, A), 7.33 - 7.25 (m, 2H, AA'BB', H2', H6', B), 7.01 (s, 1H, CH, B), 6.94 - 6.85 (m, 2H, AA'BB', H3', H5', A+B), 6.09 - 5.84 (m, 1H, CH, A+B), 5.14 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>, A), 4.90 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>, B), 4.41 - 4.21 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>, A+B), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>, B), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>, A); **<sup>13</sup>C NMR:** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  165.4, 163.9, 161.5, 160.2, 155.8, 140.0, 136.8, 133.7, 133.6, 131.4, 130.7, 130.2, 130.1, 129.9, 114.7, 114.5, 114.0, 113.9, 71.1, 66.7, 66.4, 58.9, 58.5, 55.7 (A+B); **IR:** (CDCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\max}$  1150, 1178, 1246, 1289, 1401, 1457, 1510, 1604, 1697, 2928, 2955, 3401 cm<sup>-1</sup>; **LRMS:** 247.3 (M<sup>+</sup> +H, 15), 229.2 (29), 219.2 (31), 201.3 (100), 189.2 (4), 173.3 (16), 158.3 (8), 147.3 (1), 123.3 (29).

**(5Z)-3-benzyl-5-(2-hydroxyethyliden)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (165):** detaily reakce: halogenid: benzylbromid, čas: 8 hodin, mobilní fáze PE/EtOAc 1:1, výtěžek: 66%. nažloutlá olejovitá kapalina; **<sup>1</sup>H NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.36 - 7.16 (m, 5H, CH), 6.55 (s, 1H, CH), 5.76 (t, 1H, *J* = 6.3Hz, CH), 5.05 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.20 (d, 2H, *J* = 6.3 Hz, OCH<sub>2</sub>), 3.65 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.34 (bs, 1H, OH); **<sup>13</sup>C NMR:** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  164.5, 140.8, 137.9, 132.6, 130.0, 129.2, 129.1, 128.6, 126.7, 66.4, 58.4, 36.5; **IR:** (KBr)  $\nu_{\max}$  1196, 1249, 1405, 1453, 1494, 1691, 2872, 2920, 3027, 3401 cm<sup>-1</sup>; **LRMS:** 231.2 (M<sup>+</sup> +H, 9), 216.3 (100), 203.4 (30), 171.2 (6), 162.3 (24), 153.3 (32), 109.5 (4).

**(5Z)-5-(2-hydroxyethyliden)-3-(naftalen-1-yl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (166):** detaily reakce: halogenid: 1-jodnaftalen, čas: 12 hodin, mobilní fáze PE/EtOAc 1:1, výtěžek: 47%. nažloutlá olejovitá kapalina; **<sup>1</sup>H NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.88 - 7.80 (m, 2H, CH), 7.78 - 7.71 (m, 1H, CH), 7.50 - 7.34 (m, 4H, CH), 7.00 (s, 1H, CH), 5.93 - 5.84 (m, 1H, CH), 5.26 - 5.23 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.18 (d, 2H, *J* = 6.3 Hz, OCH<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C NMR:** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  164.1, 144.6, 135.3, 133.5, 133.0, 131.9, 129.4, 129.3, 128.7, 128.3, 127.8, 127.4, 126.6, 126.4, 125.4, 67.1, 58.8; **IR:** (KBr)  $\nu_{\max}$  1154, 1189, 1247, 1402, 1453, 1508, 1693, 2855, 2923,

2954, 3055, 3400  $\text{cm}^{-1}$ ; **LRMS**: 267.2 ( $\text{M}^+$  +H, 2), 249.2 (100), 239.2 (24), 231.2 (14), 221.2 (74), 205.2 (17), 193.3 (23), 181.3 (11), 165.2 (2), 139.3 (2), 121.4 (1).

**5-(2-hydroxyethyliden)-3-(thiofen-2-yl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (167)**: detaily reakce: halogenid: 2-jodthiofen, čas: 8 hodin, mobilní fáze PE/EtOAc 1:1, výtěžek: 55%. nažloutlá olejovitá kapalina;  **$^1\text{H}$  NMR**: (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$   $\square$  7.67 - 7.63 (m, 1H, CH, A), 7.60 - 7.52 (m, 1H, CH, A+B), 7.40 - 7.33 (m, 1H, CH, A+B), 7.24 (s, 1H, CH, B), 7.07 - 7.02 (m, 1H, CH, A+B), 6.10 - 5.99 (m, 1H, CH, A), 5.96 - 5.88 (m, 1H, CH, B), 5.17 - 5.13 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ , A), 4.93 - 4.89 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ , B), 4.44 (bs, 2H,  $\text{OCH}_2$ , B), 4.32 (bs, 2H,  $\text{OCH}_2$ , A), 2.16 (bs, 1H, OH, A), 2.11 (bs, 1H, OH, B);  **$^{13}\text{C}$  NMR**: (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$   $\square$  163.0, 162.7, 136.9, 136.7, 134.0, 131.8, 130.6, 129.7, 129.2, 128.4, 128.3, 127.8, 127.3, 127.3, 126.9, 124.3, 122.8, 122.2, 66.2, 66.2, 58.8, 58.5 (A+B); **IR**: (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  1223, 1250, 1337, 1360, 1422, 1458, 1653, 1708, 2854, 2926, 2952  $\text{cm}^{-1}$ ; **LRMS**: 223.3 ( $\text{M}^+$  +H, 4), 205.2 (85), 191.2 (8), 177.3 (100), 163.2 (4), 149.3 (19), 135.3 (1), 111.4 (3), 97.6 (1).

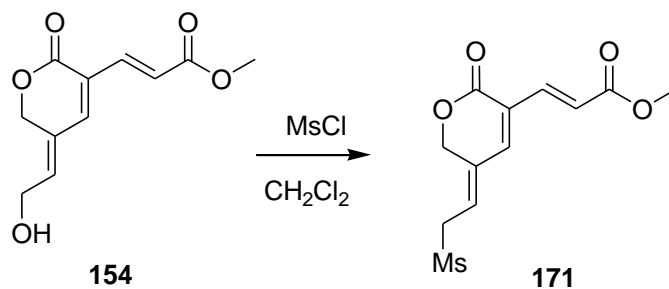
**methyl-2-[5-(2-hydroxyethyliden)-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]benzoát (168)**: detaily reakce: halogenid: methyl-2-jodbenzoát, čas: 8 hodin, mobilní fáze PE/EtOAc 1:1, výtěžek: 33%. nažloutlá olejovitá kapalina;  **$^1\text{H}$  NMR**: (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.03 - 7.96 (m, 1H, CH, A+B), 7.60 - 7.40 (m, 2H, CH, A+B), 7.34 - 7.27 (m, 2H, CH, A+B, CH, A), 6.91 (s, 1H, CH, B), 6.00 - 5.84 (m, 1H, CH, A+B), 5.21 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ , A), 5.00 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ , B), 4.36 (d, 2H,  $J = 6.4\text{Hz}$ ,  $\text{OCH}_2$ , B), 4.28 (d, 2H,  $J = 6.4\text{ Hz}$ ,  $\text{OCH}_2$ , A), 3.83 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ , A+B), 2.37 (bs, 1H, OH, A+B);  **$^{13}\text{C}$  NMR**: (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.3, 167.2, 164.1, 163.7, 138.9, 137.2, 136.7, 134.0, 133.7, 132.5, 132.4, 132.1, 131.4, 130.7, 130.3, 130.4, 130.1, 130.0, 129.9, 129.4, 129.1, 128.7, 128.6, 128.3, 66.5, 66.4, 58.6, 58.3, 52.3, 52.2 (A+B); **IR**: (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  1263, 1284, 1401, 1434, 1450, 1596, 1702, 1708, 2853, 2923, 2952, 3401  $\text{cm}^{-1}$ ; **LRMS**: 275.2 ( $\text{M}^+$  +H, 16), 257.2 (36), 247.1 (100), 231.1 (66), 219.2 (29), 211.2 (21), 203.2 (23), 197.2 (9), 183.2 (13), 175.3 (8), 173.2 (2), 157.4 (1).

**(5Z)-3-[(E)-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)prop-1-enyl]-5-(2-hydroxyethyliden)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (169)**: detaily reakce: halogenid: (*E*)-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-jodprop-1-en, čas: 8 hodin, mobilní fáze PE/EtOAc 1:1, výtěžek: 51%. nažloutlá olejovitá kapalina;  **$^1\text{H}$  NMR**: (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.48 - 6.29 (m, 2H, CH), 6.19 (t, 1H,  $J = 6.3\text{ Hz}$ , CH), 5.97 (s, 1H, CH), 4.99 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.42 - 4.26 (m, 4H,  $\text{OCH}_2$ ), 0.93 (s, 9H,  $\text{CH}_3$ ), 0.098 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ );  **$^{13}\text{C}$  NMR**: (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.6, 150.9, 139.1, 132.6, 129.2, 122.4,

113.5, 65.9, 62.9, 58.8, 25.9, 18.4, -5.3; **IR:** (KBr)  $\nu_{\max}$  1126, 1253, 1378, 1406, 1462, 1701, 2855, 2928, 2953, 3400  $\text{cm}^{-1}$ ; **LRMS:** 311.4 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ , 15), 247.4 (1), 211.4 (2), 179.4 (17), 161.4 (3), 133.4 (4), 102.6 (100), 74.6 (4).

**(2E)-methyl-3-[(5Z)-5,6-dihydro-5-[2-(methylsulfonyl)ethyliden]-2-oxo-2H-pyran-3-yl]-akrylát (171)**

Schéma přípravy:



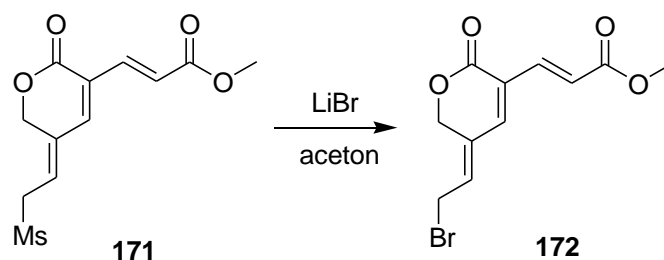
Postup přípravy:

K látce **154** (100.0 mg, 0.45 mmol) pod atmosférou Ar rozpuštěné v bezvodém  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) byl přidán methansulfonyl chlorid (0.038 ml, 0.495 mmol) a triethylamin (0.075 ml, 0.54 mmol). Po hodině byla reakční směs vytřepána mezi EtOAc a nasycený vodný roztok NaCl. Po vysušení ethylacetátové vrstvy a odpaření rozpouštědel byl produkt vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu mobilní fází PE/EtOAc 7:3.

Výtěžek: 45 %, nažloutlá olejovitá kapalina;  **$^1\text{H NMR}$ :** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.43 (dd, 1H,  $J = 7.9$  Hz,  $J = 0.8$  Hz, CH), 6.40 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz, CH), 6.26 – 6.18 (m, 1H, CH), 6.17 (s, 1H, CH), 5.08 (d, 2H,  $J = 1.6$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 4.19 (d, 2H,  $J = 7.9$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 3.83 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.14 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**(2E)-methyl 3-[(5Z)-5-(2-bromethyliden)-5,6-dihydro-2-oxo-2H-pyran-3-yl]akrylát (172)**

Schéma přípravy:





Postup přípravy:

K látce **171** (110.0 mg, 0.37 mmol) pod atmosférou Ar rozpuštěné v acetonu (2 ml) byl přidán bromid lithný (36.5 mg, 0.42 mmol). Po 20 minutách byla reakční směs vytřepána mezi EtOAc a nasycený vodný roztok NaCl. Po vysušení ethylacetátové vrstvy a odpaření rozpouštědel byl produkt vyčištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu mobilní fází PE/EtOAc 8:2.

Výtěžek: 35 %, nažloutlá olejovitá kapalina; **<sup>1</sup>H NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43 (dd, 1H, *J* = 7.9 Hz, *J* = 1.1 Hz, CH), 6.40 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz, CH), 6.35 – 6.26 (m, 1H, CH), 6.17 – 6.12 (m, 1H, CH), 5.09 (d, 2H, *J* = 1.9 Hz, OCH<sub>2</sub>), 4.06 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, OCH<sub>2</sub>), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C NMR:** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ □ 165.6, 162.9147.4, 137.4, 130.3, 129.1, 126.8, 117.8, 117.7, 65.4, 65.2, 52.3, 37.7.

## 6 LITERATURA

---

1. Davies-Coleman, M. T.; Rivett, D. E. A. *Progress in the Chemistry of Org. Nat. Prod.* **1989**, *55*, 1.
2. Collett, L. A.; Davies-Coleman, M. T.; Rivett, D. E. A. *Progress in the Chemistry of Org. Nat. Prod.* **1998**, *75*, 181.
3. Dickinson, J. M. *Nat. Prod. Reports* **1993**, *10*, 71.
4. Haynes, L. J.; Jones, E. R. H. *J. Chem. Soc.* **1946**, 954.
5. Siegel, S. M. *Phytochem.* **1976**, *15*, 566.
6. Spencer, G. F.; England, R. E.; Wolf, R. B. *Phytochem.* **1984**, *23*, 2499.
7. Merlin, P.; Braekman, J. C.; Daloz, D.; Pasteels, J. M.; Dejean, A. *Experientia* **1992**, *48*, 111.
8. Cavill, G. W. K.; Clark, D. V.; Whitfield, F. B. *Austral. J. Chem.* **1968**, *21*, 2819.
9. Koshino, H.; Yoshihara, T.; Okuno, M.; Sakamura, S.; Tajimi, A.; Shimanuki, T. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1992**, *95*, 112.
10. Ghosh, A. K.; Bilcer, G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1003.
11. Hunter, T. J.; O'Doherty, G. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2777.
12. Wilson, G.; Winston Quinones, F.; Fernando, L. *Molecules* **2004**, *9*, 666.
13. Saeed, M.; Ilg, T.; Schick, M.; Abbas, M.; Voelter, W. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7401.
14. Waechter, A. I.; Ferreira, M. E.; Fournet, A.; Arias, A. R.; Nakayama, H.; Torres, S.; Hocquemiller, R.; Cavé, A. *Planta Med.* **1997**, *63*, 433.
15. Matsuda, M.; Endo, Y.; Fushiya, S.; Endo, T.; Nozoe, S. *Heterocycles* **1994**, *38*, 1229.
16. Jewers, K.; Davis, J. B.; Dougan, J.; Manchanda, A. H.; Blunden, G.; Kyi, A.; Wetchapinan, S. *Phytochem.* **1972**, *11*, 2025.
17. Ali, A. M.; Mackeen, M. M.; Hamid, M.; Aun, Q. B.; Zauyah, H.; Azimathol, H. L.; Kawazu, K. *Planta Med.* **1997**, *63*, 81.
18. Williams, D. R.; Ihle, D. C.; Plummer, C. V. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1383.
19. Gerth, K.; Schummer, D.; Reichenbach, H.; Höfle, G. *Liebigs Ann.* **1995**, 685.
20. Krishna Reddy, Y.; Falck, J. R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 969.
21. Armstrong, S. C.; Gao, W.; Lane, J. R.; Ganote, C. E. *J. Moll. Cell. Cardiol.* **1998**, *30*, 61.
22. Alemany, A.; Ma´rquez, C.; Pascual, C.; Valverde, S.; Martı´nez-Ripoll, M.; Fayos, J.; Perales, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3583.

- 
23. Pereda-Miranda, R.; Fragoso-Serrano, M.; Cerda-García-Rojas, C.M. *Tetrahedron*. **2001**, *57*, 47.
  24. Murga, J.; Garcia-Fontanet, J.; Carda, M.; Alberto Marco, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1737.
  25. Srihari, P.; Prem Kumar, B.; Subbarayudu, K.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6977.
  26. Larsen, A.K.; Escargueil A. E.; Skladanowski, A. *Pharmacol. Ther.* 2003, *99*,167.
  27. Dias, L. C.; Metra, P. R. R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8883.
  28. Hayakawa, Y.; Adachi, K.; Komeshima, N. *J Antibiot* **1987**, *40*, 1349.
  29. Israili, Z. H.; Smisman, E. E. *J. Org. Chem.* **1976**, *42*, 4070.
  30. Pereda-Mirando, R.; Hernandez, L.; Villavicencio, M. J.; Novello, M.; Ibarra, P.; Chai, H.; Pezzuto, J. M. *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 583.
  31. Mizuba, S.; Lee, K.; Siu, J. *Canad. J. Microbiol.* **1975**, *21*, 1781.
  32. Ohkuma, H.; Naruse, N.; Nishiyama, Y.; Tsuno, T.; Hoshino, Y.; Savada, Y.; Konishi, N.; Oki, T. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1239.
  33. Harris, M. J.; O'Doherty, G. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8195.
  34. Komiyama, K.; Okada, K.; Hirokawa, Y.; Masuda, K.; Tomisaka, S.; Umezawa, I. *J Antibiot* **1985**, *38*, 224.
  35. Zhou, S.; Chen, H.; Liao, W.; Chen, S-H.; Li, G.; Ando, R.; Kuwajima, I. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6341.
  36. Kudo, N.; Wolff, B.; Sekimoto, T.; Schreiner, E. P.; Yoneda, Y.; Yanagida, M.; Horinouchi, S.; Yoshida, M. *Exp Cell Res* **1998**, *242*, 540.
  37. Dias, L. C.; de Oliveira, L. G.; de Sousa, M. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 265.
  38. Kondoh, M.; Usui, T.; Kobayashi, S.; Tsuchiya, K.; Nishikawa, K.; Nishikiori, T.; Mayumi, T.; Osada, H. *Cancer Lett.* **1998**, *126*, 29.
  39. Shibahara, S.; Fujino, M.; Tashiro, Y.; Takahashi, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2139.
  40. Usui, T.; Marriott, G.; Inagaki, M.; Swarup, G.; Osada, H. *J. Biochem.* **1999**, *125*, 960.
  41. Stoessl, A.; Stothers, J. B. *Canad. J. Chem.* **1984**, *62*, 549.
  42. Tabuchi, H.; Hamamoto, T.; Miki, S.; Tejima, T.; Ichihara, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2327.
  43. Ayer, W. A.; Villar, J. D. F. *Canad. J. Chem.* **1985**, *63*, 1161.

- 
44. Miyakado, M.; Inoue, S.; Tanabe, Y.; Watanabe, K.; Ohno, N.; Yoshioka, H.; Mabry, T. J. *Chem. Lett.* **1982**, 1539.
45. Brian, P. W.; Curtis, P. J.; Hemming, H. G.; Unwin, C. H.; Wright, J. M. *Nature* **1949**, *164*, 534.
46. Brady, S. F.; Clardy, J. J. *Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1447.
47. Lee, H-J.; Chung, M-C.; Lee, C-H.; Yun, B-S.; Chun, H-K.; Kho, Y-H. *J Antibiot* **1997**, *50*, 357.
48. Stetler-Stevenson, W. G.; Aznavoorian, S.; Liotta, L. A. *Ann. Rev. Cell Biol.* **1993**, *9*, 541.
49. Boucard, V.; Broustal, G.; Campagne, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 225.
50. Hofstrat, R. G.; Lange, J.; Scheeren, H. W.; Nivard, R. J. F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1988**, 2315.
51. Fukui, M.; Okamoto, S.; Sano, T.; Nakata, T.; Oishi, T.; *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 2890.
52. Sato, M.; Sakaki, J.; Sugita, Y.; Nakano, T.; Kaneko, C. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7436.
53. Schiller, R. Disertační práce, Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, **2004**.
54. Coutrot, P.; Grison, C.; Bowent, C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8381.
55. Coutrot, P.; Grison, C.; Bowent, C. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *586*, 208.
56. Solladie, G.; Gressot-Kempf, L. *Tetrahedron-Assymm.* **1996**, *7*, 2371.
57. Scott, M. S.; Luckhurst, C. A.; Dixon, D. J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5813.
58. Ramana, C. V.; Srinivas, B.; Puranik, V.G.; Gurjar, M. K. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8216.
59. Carretero, J. C.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2059.
60. Wohlberg, M.; Ji, A.; Hummel, W.; Müller, M. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4562.
61. Enders, D.; Steinbuch, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 4450.
62. Vicario, L. J.; Job, A.; Wolberg, M.; Müller, M.; Enders, D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1023.
63. Job, A.; Wohlberg, M.; Müller, M.; Enders, D. *Synlett* **2001**, *2001*, 1796.
64. Lee, H-Y.; Tae, H. S.; Kim, B. G.; Choi, H-M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5803.
65. Meldrum, A. N. *J. Chem. Soc.* **1908**, *93*, 598.
66. Davidson, D.; Bernhard, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 3426.
67. Schlessinger, R. H.; Gillman, K. W. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1257.
68. Bluet, G.; Bazán-Tejeda, B.; Campagne, J-C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3807.
69. Keck, G. E.; Li, X-Y.; Knutson, C. E. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 411.
70. Keck, G. E.; Knutson, C. E.; Wales, S.A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 707.

- 
71. Audrain, H.; Jorgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11543.
72. Quitschalle, M.; Christmann, M.; Bhatt, U.; Kallese, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1263.
73. Chavez, D. E.; Jacobsen, E.N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3667.
74. Fan, Q.; Lin, L.; Huang, Y.; Feng, X.; Zhang, G. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2185.
75. de Fatima, A.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8721.
76. Ramachandran, P. V.; Reedy, M. V. R.; Brown, H. C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 583.
77. Maki, K.; Motoki, R.; Fujii, K.; Kanai, M.; Kobayashi, T.; Tamura, S; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17111.
78. Juliawaty, L. D.; Watanabe, Y.; Kitajima, M.; Achmad, S. A.; Takayama, H.; Aimi, N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8657.
79. Virolleaud, M-A.; Bresty, C.; Piva, O. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8081.
80. Fáková, H.; Pour, M.; Kuneš, J.; Šenel, P. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8137.
81. Dupont, J.; Donato, A. J. *Tetrahedron-Assymm.* **1998**, *9*, 949.
82. Šnajdr, I.; Pavlík, J.; Schiller, R.; Kuneš, J.; Pour, M. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2007**, *72*, 1472.
83. Ma, S.; Liu, F.; Negishi, E. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3829.
84. Pommier, A.; Stepanenko, V.; Jarowicki, K.; Kocienski, P. J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4008.
85. Yoneda, E.; Zhang, S-W.; Zhou, D-Y.; Onitsuka, K.; Takahashi, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8571.
86. Jiang, X.; Ma, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *127*, 11600.
87. Valverde, S.; Hernandez, A.; Herradon, B.; Rabanal, R. M.; Martin-Lomas, M. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3499.
88. Gomez, A. M.; Lopez de Uralde, B.; Valverde, S.; Lopez, J C. *Chem. Commun.* **1997**, 1647.
89. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, C. S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4583.
90. Sato, M.; Nakashima, H.; Hanada, K.; Hayashi, M.; Honzumi, M.; Taniguchi, T.; Ogasawara, K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2833.
91. Tsubuki, M.; Kanai, K.; Nagase, H., Honda, T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2493.
92. Yang, Z-C.; Zhou, W-S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5617.
93. Fournier, L.; Kocienski, P.; Pons, J-M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1659.
94. Mukai, A.; Hirai, S.; Hanaoka, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6619.
95. Huang, X.; Zhou, H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4419.

- 
96. Cho, J-H.; Ko, S. Y.; Oh, E.; Park, J. C.; Yoo, J. U. *Helv. Chim. Acta.* **2002**, *85*, 3994.
97. Kim, E. J.; Ko, S.Y. *Bioorgan. Med. Chem.* **2005**, *13*, 4103.
98. Holton, R. A.; Kjonaas, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4177.
99. Iwata, Ch.; Fujita, M.; Moritani, Y.; Sugiyama, K.; Hattori, K.; Imanishi, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3131.
100. Dekmezian, A. H.; Kaloustian, M. K. *Syn. Commun.* **1979**, *9*, 431.
101. Hocek, M.; Holý, A.; Votruba, I.; Dvořáková, H.; *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1817.
102. Schiller, R.; Pour, M.; Fáková, H.; Kuneš, J.; Císařová, I. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6761.
103. Miyashita, M.; Yoshikoshi, A.; Grieco, P. A. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3772.
104. Pour, M.; Negishi, E-I. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4679.
105. Denis, R. C.; Gravel, D. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4531.
106. Garigipati, R. S.; Weinreb, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4499.
107. Overman, L. E.; Rosen, M. D. *Angew. Chem. Int. ed.* **2000**, *39*, 4596.
108. Sauer, E. L. O.; Barriault, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8569.
109. Suzuki, T.; Hiroshi, F. *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 370.
110. Plattner, J. J.; Gless, R. D.; Rapoport, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8613.
111. Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Nagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467.
112. Negishi, E-I.; Anastasia, L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1979.
113. Alami, M.; Ferri, F.; Linstrumelle, G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6403.
114. Kim, S.; Park, J. H. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 439.
115. Ogawa, Y.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 663.
116. Gala, D.; Steinmann, M.; Jaret, R. S. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4488.
117. Kabat, M. M.; Lange, M.; Wovkulich, P. M.; Uskokovic, M. R. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7701.
118. Šnajdr, I. Nепублиkované výsledky
119. Ensley, H. E.; Buescher, R. R.; Lee, K. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 404.
120. Rodriguez, A.; Nomen, M.; Spur, B. W. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8563.
121. Smith, N. D.; Mancuso, J.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3257.
122. Asao, N.; Liu, J-X.; Sudoh, T.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4568.
123. Matsukawa, Y.; Asao, N.; Kitahara, H.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3779.
124. Rice, M. B.; Whitehead, S. L.; Horvath, C. M.; Muchnij, A. J.; Maleczka, R. E. *Synthesis* **2001**, *10*, 1495.
125. Wang, K. K.; Wang, Z. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1829.

- 
126. Biggs, J.; Sykes, P. *J. Chem. Soc.* **1959**, 1849.
127. Hénaff, N.; Stewart, S. K.; Whiting, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4525.
128. Rao, C. J.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4593.
129. Prasad, A. S. B.; Knochel, P. *Tetrahedron* **1997**, 53, 16711.
130. Knochel, P.; Singer, R. D. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2117.
131. Hénaff, N.; Whiting, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 395.
132. Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457.
133. Tucker, C. E.; Davidson, J.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3482.
134. Brown, H. C.; Gusta, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4370.
135. Pereira, S.; Srebnik, M. *Organometallics* **1995**, 14, 3127.
136. Havránek, M.; Dvořák, D. *Synthesis* **1998**, 1998, 1264.
137. Havránek, M.; Dvořák, D. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2125.
138. Langille, N. F.; Jamison, T. F. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3761.
139. Cacchi, S.; Torera, E.; Ortar, G. *Synthesis* **1986**, 1986, 320.
140. Sakamoto, T.; Shiga, F.; Yasuhara, A.; Uchiyama, D.; Kondo, Y.; Yamanaka, H. *Synthesis* **1992**, 1992, 746.
141. Hsung, R. P.; Babcock, J. R.; Chidsey, C. E. D.; Sita, L. R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4525.
142. de Kort, M.; Luijendijk, J.; van der Marel, D. A.; van Boom, J. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2000, 3085.
143. Anastasia, L.; Negishi, E-I. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3111.
144. Negishi, E-I. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, 80, 233.
145. Maw, G.; Thirsk, C.; Whiting, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8387.
146. Menzel, K.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3718.
147. Tang, H.; Menzel, K.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5079.
148. Frisch, A. C.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 674.
149. Hadei, N.; Kantchev, E. A. B.; O'Brien, C. J.; Organ, M. J. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 8503.
150. Zhou, J.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12527.
151. Bellina, F.; Carpita, A.; De Mantis, M.; Rossi, R. *Tetrahedron* **1994**, 50, 12029.
152. Bongini, A.; Cardillo, G.; Orena, M.; Sandri, S. *Synthesis* **1979**, 1979, 618.
153. Corey, E. J.; Danheiser, R. L.; Chandrasekaran, S.; Siret, P.; Keck, G. E.; Gras, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 8031.

- 
154. Cox, L. R.; DeBoos, G. A.; Fullbrook, J. J.; Percy, J. M.; Spencer, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 347.
155. Rodriguez, A.; Nomen, M.; Spur, B. W. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8563.
156. Bernady, K. F.; Floyd, M. B.; Polleto, J. F.; Weiss, M. J. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1438.
157. Johnston, R. D.; Marston, C. R.; Krieger, P. E.; Goe, G. L. *Synthesis* **1988**, 1988, 393.
158. Snider, B. B.; Lu, Q. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8065.
159. Mirza-Aghayan, M.; Boukherroub, R.; Bolourtchian, M. *Appl. Organometal. Chem.* **2006**, *20*, 214.
160. Lee, S. H.; Park, Y. J.; Yoon, C. M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 887.
161. Pereira, S.; Srebnik, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 909.
162. Ranu, B. C.; Samanta, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7130.
163. Miura, K.; Tomita, M.; Ichikawa, J.; Hosomi, A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 133.
164. Burgess, K.; Ohlmeyer, M. J. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1179.
165. Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott, W. J. *Org. React.* **1998**, *50*, 1.
166. Carmichael, J.; DeGraff, W. G.; Gazdar, A. F.; Minna, J. D.; Mitchel, J. B.: Evaluation of a tetrazolium-based semiautomated colorimetric assay: assesment of chemosensitivity testing. *Cancer. Res.* **1987**, *47*, 936.
167. Trost, B.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9421.
168. Rawal, V. H.; Iwasa, S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2685.
169. Schlama, T.; Baati, R.; Gouverneur, V.; Valleix, A.; Falck, J. R.; Mioskowski, Ch. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2085.